

**DAS SYNDROM
KONGENITALE HEMIHYPERTROPHIE,
WILMS' TUMOR
UND ANDROGENBILDENDES
NEBENNIERENRINDENKARZINOM**

Theresa MEHLSTÄUBL

1981

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHÜBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 26 81 77

AUS DER KINDERKLINIK
IM DR. VON HAUNERSCHEN KINDERSPITAL
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. med. Kl. BETKE

DAS SYNDROM
KONGENITALE HEMIHYPERTROPHIE, WILMS`TUMOR
UND ANDROGENBILDENDES NEBENNIERENRINDENKARZINOM

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians Universität zu München

vorgelegt von

Theresa Mehlstäubl

aus
Eggenfelden

München 1931

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. D. KNORR
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. Kl. BETKE
	Prof. Dr. med. J. -D. MURKEN
Dekan:	Prof. Dr. med. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 30.7.1981



Die vorliegende Arbeit entstand während meiner Studienzeit an der Medizinischen Fakultät der Universität München und wurde zu Ende geführt während meiner anschließenden Facharztausbildung auf dem Gebiet der Inneren Medizin.

Herrn Prof. Dr. D. Knorr danke ich für das Interesse und die Unterstützung, die er meiner Arbeit entgegenbrachte.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Kl. Betke, sowie Herrn Prof. Dr. J. -D. Murken für die Übernahme des Korreferates.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549025_0085

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I.	<u>Einführung und Definition</u>	1
II.	<u>Kasuistische Darstellung</u>	3
II.1	Anamnese	3
II.2	Untersuchungsbefunde	4
II.2.1	Klinische Gesichtspunkte	4
II.2.2	Laborbefunde	4
II.2.3	Röntgenbefunde	5
II.3	Diagnose	6
II.4	Therapie	7
II.4.1	Operatives Vorgehen	7
II.4.2	Zytostatische Therapie	8
II.4.3	Radiotherapie	9
II.5	Verlauf	9
III.	<u>Besprechung von bisher beschriebenen ähnlichen Syndromen</u>	11
III.1	Kombination von Wilms' Tumor und kongenitaler Hemihypertrophie	11
III.2	Kombination von Nebennierenrinden- Neoplasmen und kongenitaler Hemi- hypertrophie, mit und ohne Pubertas praecox bzw. Cushing-Syndrom	13
III.3	Kombination von Wilms' Tumor, Nebennierenrindenkarzinom und kongenitaler Hemihypertrophie, mit und ohne Pubertas praecox	15
III.4	Kombination von Hepatoblastom und kongenitaler Hemihypertrophie	16

III.5	Kombination von Wilms' Tumor und Hepatoblastom bei kongenitaler Hemihypertrophie	18
III.6	Beschriebene Zusammenhänge der verschiedenen Kombinationen von kindlichen Neoplasmen (Wilms' Tumor, Nebennierenrindenkarzinom, Hepatoblastom) und kongenitaler Hemihypertrophie mit weiteren kongenitalen Anomalien (Mißbildungen und Hamartome)	18
III.6.1	Kombination von Wilms' Tumor und Aniridie bei wechselnd bestehender kongenitaler Hemihypertrophie und stets vorhandenen anderen Mißbildungen	19
III.6.2	Kombination von Hepatoblastom und Nebennierenrinden-Tumor, jeweils mit kongenitaler Hemihypertrophie und verschiedenen Anomalien	22
III.6.3	Kombination von Nierenblastomatose, fetalem hamartomatösem Nephroblastom und kongenitaler Hemihypertrophie	23
III.6.4	Beckwith-Wiedemann-Syndrom (Exomphalos-Makroglossie-Gigantismus-Syndrom)	25
III.6.5	Kongenitale neurokutane Syndrome bei kongenitaler Hemihypertrophie	29

	Seite
IV. <u>Diskussion der Ätiologie und Pathogenese des Syndroms "kongenitale Hemihypertrophie, Wilms' Tumor, Nebennierenrindenkarcinom mit Pubertas praecox"</u>	31
IV.1 Hypothese der Onko- und Teratogenese beim Kind	31
IV.1.1 Multifaktorielle Auslösung	32
IV.1.2 Chromosomal bedingte Störungen:	
Spontanmutation	
familiär-erbliches Leiden	34
IV.1.3 Dysplasie der Keimgewebe	40
IV.1.4 Prädisposition für Neoplasien bei vorbestehenden Fehlbildungen und Anomalien	48
IV.2 Falsches statistisches Bild über die Häufigkeit der besprochenen Syndrome infolge Unbekanntheit und ungenügender Beobachtung	51
IV.3 Orientierungsrahmen und Schlußfolgerungen für den Fortschritt der Wissenschaft, Präventive und Therapie	53
V. <u>Zusammenfassung</u>	55
VI. <u>Literaturverzeichnis</u>	57
VII. <u>Anlagen:</u>	
Abbildungen	71
Tabellen	72

I. Einführung und Definition

Ein Großteil der menschlichen Krankheiten verteilt sich, statistisch gesehen, nicht gleichmäßig in der Bevölkerung, vielmehr manifestiert er sich nur oder vor allem in einem bestimmten Lebensalter. Demonstrieren läßt sich diese Sachlage anhand zweier pathologischer Zustände, nämlich an Mißbildung und Krebserkrankung: Mißbildungen sind spezifisch für das Kindesalter und stets kongenital, Krebserkrankungen dagegen typischer für das Erwachsenenalter aufgrund ihres Beginns. Daneben existieren spezielle Krebserkrankungen, die als embryonale Tumoren lediglich in der Kindheit auftreten, beispielsweise das embryonale Adenomyorhabdosarkom (Synonym Wilms' Tumor). Durch ihren Entstehungszeitraum rücken solche Tumoren in die Nähe von Mißbildungen und es ist daher von Interesse, ob Kombinationen vorkommen. Hierbei kann es sich um ein zufälliges Zusammentreffen handeln oder auch um ein überzufälliges, was dann als "Syndrom" zu interpretieren wäre.

Um eine solche Beobachtung handelt es sich bei der Erkrankung eines Kindes, das an kongenitaler Hemihypertrophie, unilateralem Wilms' Tumor und Nebennierenrindenkarzinom mit daraus resultierender Pubertas praecox zugleich litt. Die einzelnen Krankheiten sind zwar medizinisch geläufig, und auch einige verschiedene Kombinationen unter ihnen, die Kombination freilich war noch bei Beginn dieser Arbeit über den im Hauner'schen Kinderspital der Universität München beobachteten und hier beschriebenen Kasus nicht bekannt; inzwischen jedoch existiert eine sog. Erstbeschreibung eines Falls von gleichzeitigem Vorkommen eines Wilms' Tumors, Nebennierenrindenkarzinoms mit Hemihypertrophie und Harnmatomen (95).

Vorerst sollen einige Begriffe geklärt werden:

Asymmetrie des Körpers war bereits den griechischen und römischen Bildhauern bekannt und Meckel war 1822 der erste wissen-

schaftliche Anatom, der sich mit diesem Thema beschäftigte (86). Seit damals tauchten diesbezüglich ständig neue Klassifikationen auf (114,72). Wir gehen bei dem vorliegenden Kasus von folgender Definition aus:

Echte kongenitale idiopathische Hemihypertrophie muß angeboren sein (also bei der Geburt oder kurz danach erkannt werden) und muß alle vier Gewebssysteme des Körpers einbeziehen, also das muskuläre, knöcherne, neurologische und vaskuläre (7,66,133) System.

Zu unterscheiden sind 3 Formen der echten Hemihypertrophie (121,133):

1. totale Hemihypertrophie: betroffen ist eine gesamte Körperhälfte
2. segmentale (partielle) Hemihypertrophie: beteiligt sind nur ein oder mehrere Körperteile auf derselben Körperseite
3. gekreuzte Hemihypertrophie: einbezogen sind mindestens zwei Körperabschnitte, die auf verschiedenen Körperseiten liegen.

Die essentielle Hemihypertrophie als "übermäßiges Wachstum einer Körperhälfte" variiert in Schwere und Ausmaß. Sie muß differenziert werden von der Hemiatrophie, die begleitende neurologische Störungen beweisen und die gewöhnlich eher erworben als angeboren ist (30,100,112).

Wilms' Tumor heißt ein Nierentumor, der fast ausschließlich beim Kind (beim unreifen und reifen Neugeborenen, Kleinkind, selten jenseits des Alters von 10 Jahren und noch seltener beim Erwachsenen auftritt) (62,89,91,125). Er gehört zu den Mischgeschwülsten, d.h. Geschwülsten, deren Parenchym sich aus mehreren Gewebsarten zusammensetzt und die aus unverbraucht liegengebliebenen Keimen aus der Embryonalzeit entstehen (50). Den Namen verdankt dieses Nephroblastom seinem Erstbeschreiber (1898, Wilms) (62). Laut Definition (63) ist es ein primärer

Nierentumor, der sich zusammensetzt aus blastem-ähnlichen Zellen mit oder ohne tubuläre, glomeruläre, mesenchymale oder epitheliale Differenzierung in unterschiedlichen Kombinationen und mit verschiedenen Graden an Differenzierung und Zellatypie.

II. Kasuistische Fallvorstellung

Der medizinisch betrachtet ungewöhnliche Fall des Björn R. soll nun beschrieben werden. Diese Kasuistik sei die Grundlage, wenn somit das neue Syndrom mit der Kombination "Wilms' Tumor, Hemihypertrophie, Nebennierenrindenkarzinom und Pubertas praecox" gegenüber anderen pathologischen Zuständen abgegrenzt wird.

Kasuistische Darstellung:

II.1 Anamnese

Björn R. befand sich wegen einer kongenitalen Hemihypertrophie seit seiner Säuglingszeit in ambulanter Betreuung.

Weil seit einem halben Jahr das Genitalwachstum stark zunahm, kam der 3 1/2jährige Junge zur Kontrolle und anschließenden stationären Aufnahme.

Anamnestische Ermittlungen erbrachten keine großen Besonderheiten. Björn wurde am 28.4.1968 als reifes Kind mit einem relativ hohen Geburtsgewicht von 4750 g und einer kongenitalen rechtsseitigen totalen Hemihypertrophie geboren. An Besonderheiten während der Schwangerschaft konnte lediglich eine Nephropathie der Mutter in Erfahrung gebracht werden. Die Geburt, die wegen einer Verspätung um etwa 10 Tage eingeleitet worden war, verlief normal. Björn war das zweitgeborene Kind einer 31jährigen Mutter und eines 32jährigen Vaters. Die Familienanamnese war

leer, das einzige Geschwister, die Eltern und die Großeltern jeweils mütterlicher- und väterlicherseits waren gesund. Das Baby wurde mit Normalkost gefüttert, es konnte mit 16 Monaten laufen, die sprachliche und geistige Entwicklung verlief normal. Die kongenitale Hemihypertrophie persistierte, im Alter von 2 3/4 Jahren setzten dann die Symptome im Genitalbereich ein.

II.2 Untersuchungsbefunde

II.2.1 Aufnahmebefund

3 1/2 Jahre alter, sehr aktiver und kräftiger "Muskelprotz", der in seinem Verhalten etwas inkohärent, seinem Alter geistig jedoch voraus schien. Körpergröße 109,5 cm, Körpergewicht 24,9 kg. Die Hemihypertrophie rechts war deutlich mit folgenden Meßwerten:

	<u>rechts</u> cm	<u>links</u> cm
Oberschenkel - Umfang	39	36
Unterschenkel - Umfang	29	26
Oberarm - Umfang	23	20,5
Unterarm - Umfang	22	19

Beinlänge rechtes Bein 1 cm länger als linkes Bein.

Im Bereich der Milz und des linken Rippenbogens war ein fester, beweglicher, im Durchmesser etwa 2 cm großer Tumor palpabel bei adipösen Bauchdecken und nicht tastbarer Leber. Lebhaftes, seitengleiche und physiologische Reflexe. Angedeutete "Schwimmhäute" zwischen den Fingeransätzen an beiden Händen, sonst keine äußerlichen Mißbildungen.

Genitalien: Pubes II-III; Testes rechts 3,0 ml, links 1,5 ml; Penis voll entwickelt; rektal fast mature Prostata.

II.2.2 Laborbefunde

Differentialblutbild, Gesamteiweiß, Eiweißelektrophorese, Cholesterin, Harnstoff-N, Harnsäure und Kreatinin im Normbereich.

Negativer Luteonostikontest: Gonadotropine 12 I.E./l.

Urin

Hormonbehandlung

(Decortin)	keine	keine	2x5 mg	10 mg	10 mg
17-Ketosteroide (mg/die)	11,2	9,8	6,4	3,8	11,5
17-Hydroxy-Kortikosteroide (mg/die)	23,6	26,0	22,0		37,5
Pregnantriol (μ g/die)	1250	1781	1284	480	6313
Pregnantriolon (μ g/die)	30	Spur	17	32	0
Testosteron (μ g/die)	36,4				
DHA (μ g/die)		48	32	16	37

Plasma

11-OHCS (μ g/100 ml)	33,8
Testosteron (ng/100 ml)	500
Androstendion (ng/100 ml)	188

Beurteilung der Laborwerte:

Das Plasmatestosteron war auf mittlere Normwerte eines Mannes deutlich erhöht, ebenso die Urinausscheidung der 17-Ketosteroide und der 17-Hydroxysteroide bei kaum erhöhtem Pregnantriolon. Damit konnte ein Adrenogenitales Syndrom ausgeschlossen werden. Für einen Nebennierenrinden-Tumor sprach der negative Prednison-Suppressions-Test. Eine sog. Pubertas praecox vera konnte durch den negativen Luteonostikontest ausgeschlossen werden.

II.2.3 Röntgenbefunde

Röntgen der beiden Handskelette und des Schädels/ 2 Ebenen (Alter 3 1/2 Jahre):

Lebensalter 42/12; Gewichtsalter 93/12; Längsenalter 68/12; Knochenalter rechts 75,1/12, links 58,0/12. Links fehlen das

Os multangulum majus und das Os scaphoideum. Größendifferenz der Hand zunehmend eindrucksvoller (i.Vgl. zu früher).

Abdomenleeraufnahme (22.11.78):

Asymmetrie des Beckens, linke Beckenschaufel kleiner als rechte; dabei im Bereich der Symphyse keine Höhendifferenz zu erkennen. Rechter Schenkelhals deutlich plumper und breiter als linker. Keine Achsenabweichung der Wirbelsäule.

Intravenöses Pyelogramm (22.11.78):

Im Verlauf des intravenösen Pyelogramms stellt sich im Bereich des linken unteren Nierenpols eine 6,5 cm messende, rundliche Tumorfigur dar, die sich im Verlauf der Nephrographie mitanfärbt. Das Nierenhohlssystem links sowie der linke Ureter sind unbeeinträchtigt, jedoch ist die ganze linke Niere nach links oben lateralisiert.

Röntgen des Thorax:

Übersehbare Abschnitte der Lunge frei von Metastasen.

Nierenszintigramm (23.11.78):

Gleichmäßig speichernd sich darstellende Nieren beidseits; die linke Niere ist entsprechend dem Röntgenbild etwas nach links lateral luxiert, eine Aussparung ist nicht erkennbar, lediglich der untere Pol ist verkürzt.

Beurteilung der Röntgenbilder:

Dringender Verdacht auf Wilms' Tumor links bei Hemihypertrophie, hormonproduzierender, von der Nebennierenrinde ausgehender Tumor an nicht typischer Stelle.

II.3 Diagnose

- a) Hemihypertrophie rechts
- b) Pubertas praecox bei
- c) Nebennierenrindenkarzinom (hormonell aktiv) rechts
- d) Wilms' Tumor links
- e) als Nebenbefund:
ausgeprägte Lentigenes am ganzen Körper
(aber keine tastbaren Neurofibrome).

II.4 Therapie

II.4.1 Operatives Vorgehen

Während der am 24.11.71 erfolgten Operation entfernte man bei einer Nephrektomie links einen kinderfaustgroßen Tumor im Bereich der linken Niere und durch Exstirpation der gesamten rechten Nebenniere zugleich einen pflaumengroßen Tumor dieses Organs. Weitere Tumoren oder Lymphknotenmetastasen waren bei der Laparotomie nicht nachweisbar.

Histologischer Befund des Pathologischen Instituts der Universität München (Professor Schauer):

1. linke Niere:

a) "Makroskopisch: 10 x 5,5 x 5,5 cm große Niere, an deren unteren Pol ein prallelastischer, äußerlich weitgehend abgekapselter Knoten (Diameter ca. 5 cm) aufsitzt. Knoten aus grau-rosa, markigweichem, glänzendem Gewebe; in seinem Inneren eine 6 mm große, glattwandige Zyste; er liegt unter der fibrösen Nierenkapsel, infiltriert sie aber nicht."

b) "Histologisch: Monotones Zellbild aus dichten Tumorzellverbänden, zwischen die sich nur kleine Zwickel von gefäßführendem mesenchymalem Stroma einschieben; Kapselbildung in der Peripherie. Fast vollkommen einheitliche Zellrasse, andere Zellqualitäten finden sich nicht. Rundlicher bis haferkornartiger, mehr spindeligter Zellcharakter bei kaum vorhandenem Zytoplasma; sehr chromatindichte Zellkerne mit mäßig vielen Mitosen. Eindeutige Rosettenstrukturen nicht nachweisbar."

2. rechte Nebenniere:

a) Makroskopisch: 6 x 3,5 x 3 cm großes Gewebsstück mit Nebennieren-Anteilen. Auf der Schnittfläche teils knotig angeordnetes, insgesamt 3 x 3,5 cm großes Nebennieren-Gewebe, das unmittelbar übergeht in knotig angeordnetes, glänzendes, grauweißes Gewebe (Diameter der Knoten maximal 1 cm)."

b) Mikroskopisch: Großer Knoten aus mäßig lipoidreichem

Tumorgewebe mit z.T. mehr strangförmiger und trabekulärer, z. T. mehr nestartiger Anordnung dieser Tumorzellen; dabei Zellkerne in der Regel deutlich größer als im normalen Nebennierenrinden-Gewebe, nur mäßig schwankenden Chromatingehalt, keine wesentliche Mitosesteigerung in diesem höher differenzierten Anteil nachweisbar. Dieses Gewebe geht über in ein makroskopisch grau aussehendes, knotig ineinandergeschichtetes Gewebe mit fast völligem Lipidspeicherungsverlust. Hier in der Regel noch Zellverbände mit mäßigem Zytoplasma, die Kerne sind variabler als im hochdifferenzierten Anteil; kontinuierliche Übergänge in das höher differenzierte Gewebe."

Somit handelte es sich bei Björn um folgendes, histologisch bestätigtes Syndrom:

1. sehr undifferenzierter Wilms' Tumor links
2. Nebennierenrindenkarzinom rechts mit unterschiedlichen Differenzierungsgraden in den verschiedenen Arealen
3. Pseudopubertas praecox
4. kongenitale Hemihypertrophie rechts.

In der Pubertas praecox manifestiert sich der für die Hormonproduktion offenbar verantwortliche differenzierte Anteil des rechtsseitigen Nebennierenrindenkarzinoms. Wegen der z.T. hohen Proliferationsaktivität und dem hohen Differenzierungsverlust liegt wahrscheinlich ein hoher Malignitätsgrad vor. Mit einer Metastasierung ist zu rechnen.

II.4.2 Zytostatische Therapie

Beginn bereits intraoperativ mit Actinomycin D, danach Kombination von Actinomycin D und Vineristin.

Dosierung: Actinomycin D	0,3 mg am 24.11.; 2. und 6.12.71
Vinoristin	1,2 mg am 29.11. und 6.12.71.

Diese zytostatische Kombinationsbehandlung zog sich über 6 Monate hin

II.4.3 Radiotherapie

Nach postoperativer Wundheilung und Ziehen der Bleiplattennähte auf der Seite des entfernten Wilms' Tumor's bekam der Junge auf das linke intraoperativ markierte Tumorbett zwischen 13.12.71 und 13.1.72 eine Gesamtdosis von 4000 rad.

II.5 Verlauf

Die postoperative Zeit brachte bei ungestörter Wundheilung keine Komplikationen. Der kleine Patient überstand die gesamten Therapiemaßnahmen erstaunlich gut und konnte am 23.12.71 in hausärztliche Weiterbehandlung entlassen werden. Das Kind wurde weiterhin in halbjährlichen Abständen zu uns in die Ambulanz bestellt.

Ergebnisse dieser Kontrolluntersuchungen:

Unmittelbar postoperativ zeigten hormonchemische Untersuchungen einen normalen Plasmatestosteronspiegel (11 mg/100 ml) und eine altersentsprechende Ausscheidung der 17-KS (0,9 mg/die) und der 17 OH-CS (5,1 mg/die) im Harn. Somit bot sich kein Anhalt für einen Tumorrest oder eine Metastase des Nebennierenrinden-Tumors. Ebenso kein Verdacht auf Lungenmetastasen.

Bei der letzten Kontrolle - 6 1/2 Jahre nach der Operation (im Mai 1978) - bot sich von endokrinologischer Seite (klinisch Rückgang der Sekundärbehaarung, Grines I, Pubes I-, Testes rechts 3 ml und links 2 ml; laborchemisch 17-KS und Gesamt-17-OHCS im Urin im unteren Bereich der Altersnorm), kein Anhalt für ein Tumorrezidiv oder für hormonell aktive Metastasen. Kein Hinweis auf tumoröse Absiedlungen in Knochen oder Lungen.

Die von Geburt an bestehende rechtsseitige totale Hemihypertrophie nahm in der ersten Zeit entsprechend mit dem normalen Wachstum zu. Bei Björn bestand damals auch die für Wilms' Tumor und Hemihypertrophie klassische Seitendifferenz der Knochenkern-

und Längenentwicklung. Die rechte Hand war deutlich größer als die linke, jedoch bestand keine formale Abwegigkeit des Handskeletts.

Röntgenbilder beider Hände (Alter 4 1/4 Jahre):

Lebensalter 49/12; Gewichtsalter 65,3/12; Längenalter 65,4/12; Knochenalter planimetrisch 85,9/12; nach Greulich-Pyle zwischen 36/12 und 138/12.

Mit 6 Jahren (Knochenalter rechte Hand 8 Jahre, linke Hand 7 Jahre) nahm die Hemihypertrophie nicht mehr zu; die Handskelette zeigten eine zunehmend geringer werdende Seitendifferenz.

Mit 7 Jahren war das Knochenalter beider Handskelette zwar erhöht, jedoch an beiden gleich (beiderseits Knochenalter von 10 Jahren bei chronologischem Alter von 7 Jahren).

Mit 10 Jahren deutliche Hemihypertrophie rechts, in der klassischen "totalen" Form:

Gesicht +, Arme ++;

Schulterblatthochstand, Beckenschiefstand und Skoliose.

Der Verlauf der Hemihypertrophie wird demonstriert an Fotos von Björn im Alter von 3 7/12, 3 10/12 und 8 7/12 Jahren am Ende der Arbeit (Anlage 1).

Im Alter von 10 Jahren: Körpergröße 149 cm bei Körpergewicht von 36,0 kg.

Das orthopädische Problem bezüglich Beinlängendifferenz, Skoliose, Beckenschiefstand und Schulterblatthochstand ergab sich bei dem Kind 1973 im Alter von 4 3/4 Jahren. Ursächlich anzuführen sind zweierlei Faktoren:

1. Seitendifferenzen wegen kongenitaler Hemihypertrophie
2. Spätfolgen nach postoperativer Radiatio auf das Tumorbett des linksseitigen Wilms' Tumors (radiogene Wachstums-
hemmung; Hemiatrophie im bestrahlten Gebiet).

Wegen der beginnenden Wirbelsäulenskoliose, Schmerzen (u.a. linksseitig durch Fehlbelastung) und Ganganomalie (beidseitige

"Peroneausteilparese" bei Knick-Plattfuß) wird Björn seit 1973 orthopädisch betreut mit Absatzerhöhung am linken Schuh, Einlagen, "Wirbelsäulen-Turnen", krankengymnastischer und physikalischer Behandlung.

Für das weitere Leben dieses Kindes ist mit größter Wahrscheinlichkeit bezüglich der bekannten Tumorerkrankungen eine gute Prognose zu stellen. Da Björn die sog. Risikoperiode nach Collins (2 Jahre langes rezidivfreies Überleben) überschritten hat, sind ein Rezidiv oder eine Metastasierung der beiden Malignome statistisch gesehen nicht zu erwarten.

III. Besprechung von bisher beschriebenen ähnlichen Syndromen

Hemihypertrophie, Wilms' Tumor und Nebennierenrindenkarzinom mit Pubertas praecox, die im vorher dokumentierten Kasus alle vereint ausgeprägt waren, kennt man in anderen und verschiedenen Kombinationen bereits aus der medizinischen Fachliteratur. Die nachstehende Beschreibung derartiger "Syndrome" läßt manchen Schluß auf Ätiologie, Pathogenese und Wesen des gerade neu geschaffenen Syndromenkomplexes zu.

III.1 Kombination von Wilms' Tumor und kongenitaler Hemihypertrophie

Am häufigsten aller aufgezeichneten Kombinationen auf diesem Gebiet scheint die Kombination von Wilms' Tumor mit kongenitaler Hemihypertrophie aufzutreten. Der Erstbeschreibung von Lenstrup im Jahre 1927 (77) folgten weitere kasuistische Abhandlungen verschiedener Autoren (5,7,90,111,118,143). Die bis 1967 in der gesamten Literatur publizierten Fälle faßten Fraumeni, Geiser und Manning tabellarisch zusammen, berichteten

über fünf von ihnen selbst beobachtete neue Fälle und gaben die Gesamtzahl aller bis jetzt bekannten Assoziationen von Wilms' Tumor und kongenitaler Hemihypertrophie mit 26 an (35). Balci und Say veröffentlichten 1969 einen weiteren Kasus dieses Syndroms (2). Bei einer in der gesamten Welt konstanten Frequenz von einem Kind mit Wilms' Tumor pro 200.000 Kinder/Jahr (91) und einem Vorkommen von Hemihypertrophie, das vage auf etwa 1:14.300 Geburten (verfolgt bis zum Alter von sechs Jahren) in England (73) und auf 1:86.000 in den USA (106) geschätzt wurde, tritt die Fachwelt einstimmig dafür ein, daß ein Zusammentreffen beider Läsionen nicht rein zufällig sein kann, weil es überdurchschnittlich oft erfolgt. Zu dieser Signifikanz haben sich in den letzten Jahren viele Ärzte bekannt, namentlich genannt seien Miller (90,96), Benson et al. (5), Björklund (7), Schaeffer (118) und Fraumeni et al. (35). Belege dafür lieferte beispielsweise Fraumeni, Geiser und Manning: In ihrer Klinik untersuchten sie die seit 1940 dort behandelten Kinder und fanden so in einer Gruppe von 225 Patienten mit Wilms' Tumor sieben Kinder mit gleichzeitiger Hemihypertrophie; dies entspricht einem Verhältnis von 1:32 oder 3 % (35). Weiter zitierten letztere Massimo und Mitarbeiter (84), die in einem Spital bei 23 Kindern mit histologisch gesichertem Wilms' Tumor drei früher schon beschriebene Kinder mit assoziierter Hemihypertrophie ausfindig gemacht hatten. Benson und Mitarbeiter (5) meldeten, daß bei ihnen vier von sechs Kindern, die wegen ihrer Hemihypertrophie ins Krankenhaus eingeliefert worden waren, in der Folge auch einen Wilms' Tumor zeigten. In einer Untersuchungsreihe über 76 von Wilms' Tumor betroffene Kinder konnten Balci und Say (2) einen Fall der Verbindung von Wilms' Tumor und kongenitaler Hemihypertrophie verzeichnen. Miller et al. (90) hatten unter 440 Patienten mit Wilms' Tumor drei mit kombinierter Hemihypertrophie. Schließlich stellte sich bei einem von drei Patienten von Schaeffer ein Wilms' Tumor ein (118). Aus der offensichtlichen Signifikanz dieses Syndroms ergibt sich klar, daß die kongenitale idiopathische Hemihypertrophie beim Kind ein ausgesprochenes Risiko für die Entwicklung eines Wilms' Tumors bedeutet. (52,53,106). Gewöhn-

lich tritt der Wilms' Tumor erst nach der initialen Entdeckung von Hemihypertrophie auf. Boxer und Smith (16) haben als einzige einen Fall veröffentlicht, in dem die Hemihypertrophie erst anschließend an die Resektion eines Wilms' Tumor's diagnostiziert worden war.

Das absolute Vorkommen von Wilms' Tumor in Verbindung mit kongenitaler Hemihypertrophie ist sehr gering und über diese Tumoren wurde ausnahmslos berichtet, daß sie dabei unilateral seien (13). Auch beschreibt man alle Unterformen der Hemihypertrophie innerhalb des Syndroms; die Seite des Wilms' Tumor's ist nicht an die Seite der Hemihypertrophie gebunden (2,36). Außer ipsi- und kontralateral zum Wilms' Tumor gelegener Hemihypertrophie verfügt die Literatur bezüglich der Assoziation über einen Fall mit gekreuzter Hemihypertrophie (143) und einen Fall mit diffuser (Beteiligung nur von Gesicht und Zunge) (35). Somit brauchen die beiden Erkrankungen nicht anatomisch verwandte Regionen zu befallen (13,90). Eine Seitenbevorzugung konnte nicht gefunden werden (113).

Beim Wilms' Tumor - Hemihypertrophie-Syndrom mag eventuell das Geschlecht eine Rolle spielen (2), 73 % dieser Patienten aus einer Gruppe von Fraumeni (35) waren Mädchen. Miller (34) fand bezüglich des Geschlechts kein Übergewicht bei Hemihypertrophie oder beim Wilms' Tumor, jedoch nur 25 % der Fälle mit dem Syndrom trafen auf Buben. Unauffällig erscheint die Altersverteilung dabei (35). Pathologie und biologisches Verhalten des Wilms' Tumor's besitzen bei Kindern mit und ohne Hemihypertrophie offenbar dieselben Manifestationen (35); die Prognose ist insofern als identisch zu veranschlagen (106).

III.2 Kombination von Nebennierenrinden-Neoplasmen und kongenitaler Hemihypertrophie, mit und ohne Pubertas praecox bzw. Cushing-Syndrom

Ein nicht ganz so häufig auftretendes weiteres Syndrom macht

die Kombination von Nebennierenrinden-Neoplasmen mit kongenitaler Hemihypertrophie aus (5); hierbei verhält sich der Nebennierenrinden-Tumor meistens funktionell-aktiv, was in Pubertas praecox oder bzw. und im Cushing-Syndrom zum Ausdruck kommt, aber auch inaktiv ohne endokrinologische Störungen (5, 35, 52, 103, 106, 109). Nebennierenrinden-Neoplasmen finden sich als relativ seltener Typ einer malignen Erkrankung, in der Mehrheit aber als Nebennierenrindenkarzinome, deren Frequenz Hajjar et al. (54) mit annähernd 2:1 Million veranschlagen. Stellvertretend für viele andere Autoren (5, 36, 77, 79, 96, 113) meldeten Pfister et al. (106) eine Signifikanz für das Syndrom "Nebennierenrinden-Neoplasma und kongenitale Hemihypertrophie", begründet mit einem Auftreten dieser Mißbildung bei 3 % aller Kinder mit Nebennierenrindenkarzinom. Letztlich bedeutet also die kongenitale Hemihypertrophie für alle betroffenen Kinder auch die Gefahr eines nachfolgenden Nebennierenrinden-Malignoms. Die erste Literaturstelle über die obige Kombination stammt von Harwood und O'Flynn (58), die 1935 einen Fall von Pubertas praecox infolge eines rechtsseitigen Nebennierenrinden-Adenokarzinoms bei einem 6 1/2-jährigen Knaben mit kongenitaler Hemihypertrophie schilderten. 1963 folgte von Benson et al. (5) eine Veröffentlichung über einen ähnlichen Fall. Die Kombination einer Assoziation von linksseitiger Hemihypertrophie mit Cushing-Syndrom und Hirsutismus infolge eines Nebennierenrindenkarzinoms links sahen Copple u.a. (21) im Jahre 1966. Großmann und New (51) stellten 1967 einen Buben im Alter von 10 Jahren vor, der kongenitale Hemihypertrophie rechts, Pubertas praecox und Cushing-Syndrom bei einem Nebennierenrindenkarzinom rechts bot. Zur selben Zeit publizierten Fraumeni und Miller (36) 2 Kasus der Assoziation "Nebennieren-Neoplasma mit kongenitaler Hemihypertrophie", auf die sie in ihrer Serie von 62 Kindern mit Nebennierenrinden-Tumoren gestoßen waren. Diese Gruppe gliederte sich auf in 46 Karzinome und 16 Adenome der Nebennierenrinde, wobei sich die ersten bei 39 Kindern aktiv, bei sieben aber inaktiv verhielten. Fraumeni et al. kannten 1967 sechs bisher veröffentlichte Beispiele dieser Assoziation (35). Das einzige

Kind, bei dem das Nebennierenrindenkarzinom bilateral innerhalb der Assoziation entstand, war ein Patient von Lorigan und Senior (79). Zugleich bedeutete dieser Bericht den insgesamt vierten Fall dieser Assoziation mit Cushing-Syndrom. Pfister fand bei seiner Bilanz 1975 (106), daß bis 1970 zehn Beispiele für das Syndrom erlebt wurden.

Bezüglich der Altersverteilung und Lateralisation herrschen weitgehend unauffällige Verhältnisse. Allerdings stellt man überwiegend ein Betroffensein des weiblichen Geschlechts fest, im Gegensatz zu der bei anderen kindlichen Tumoren üblichen "neutralen" Aufteilung (36).

III.3 Kombination von Wilms' Tumor, Nebennierenrindenkarzinom und kongenitaler Hemihypertrophie, mit und ohne Pubertas praecox

Kombiniert man nun das Syndrom "Wilms' Tumor-kongenitale Hemihypertrophie" mit dem Syndrom "Nebennierenrindenkarzinom und kongenitale Hemihypertrophie", beide eben für sich selbst besprochen, so erhält man ein komplexes Krankheitsbild, das anhand des Kasus Björn R. gesehen werden konnte und von dem wir damals noch annahmen, daß eine solche Entität bisher nur bei uns aufgetreten ist: synchrones Bestehen von Wilms' Tumor links und Nebennierenrindenkarzinom rechts mit (Pseudo-) Pubertas praecox bei kongenitaler Hemihypertrophie.

Nachdem wir aber die literarische Materialsammlung schon abgeschlossen hatten, wurde gegen Ende unserer Ausarbeitung noch erstmals von Müller et al. (95) über ein Mädchen berichtet, das mit partieller gekreuzter Hemihypertrophie (Hemihypertrophie der rechten Zungenhälfte und des linken Beins) und mit zwei kapillären Hämangiomen geboren wurde, mit 2 11/12 Jahren einen Wilms' Tumor rechts und mit 7 6/12 Jahren ein virilisierendes Nebennierenrindenkarzinom (Klitorishypertrophie, Acne vulgaris und rapides Schamhaarwachstum) entwickelte.

Im Alter von weniger als 8 Jahren trat dann - bei einem Skelettalter von 10 Jahren - postoperativ eine Pubertas praecox vera ein. Nach den gegebenen Daten dürfte dieses Mädchen in vielfacher Hinsicht mit unserem eigenen Fall viele Gemeinsamkeiten haben.

In nächster Nähe anzusiedeln wäre u.E. ein anderer einmaliger Fall in der Geschichte der Medizin. Er ist Riedel zu verdanken, der 1952 einen kleinen Jungen mit kongenitaler Hemihypertrophie der linken Körperhälfte beschrieb. Dieser entwickelte ein adrenogenitales Syndrom, als dessen Ursache sich bei der Operation im Alter von 11 Monaten ein nicht malignes Adenom der rechten Nebenniere herausstellte. Im Alter von 5 Jahren und 9 Monaten mußte der Bub erneut wegen eines rechtsseitig aufgetretenen Wilms' Tumors chirurgisch behandelt werden (111).

III.4 Kombination von Hepatoblastom und kongenitaler Hemihypertrophie

Die dritte Krebserkrankung des Kindes, die auffallend häufig bei kongenitaler Hemihypertrophie angetroffen wird, ist das embryonale Leberkarzinom. Somit ist als weitere Form das "Syndrom der kongenitalen Hemihypertrophie und des Hepatoblastoms" zu betrachten. Primäre Leberneoplasmen sind bei Kindern selten (36,82,99,106). Jshak et al. (60) rechnen mit 0,2 - 5,8 % aller kindlichen malignen Neoplasmen, Leukämie ausgenommen. Unter diesen ist aber in der Säuglings- und frühen Kinderzeit das Hepatoblastom das üblichste (106). Zahlenmäßig entspricht es einem Verhältnis zum Wilms' Tumor von 1:6 (106). Die Kombination des Hepatoblastoms mit kongenitaler Hemihypertrophie ist in den wenigen verstreuten Fallberichten als signifikant herausgestellt worden (5,36,79,96,112,113). Roth (106) veröffentlichte 1938 in einer großen Arbeit das erste Beispiel des bewußten Syndroms bei einem 11 Monate alten Jungen. Miller et al. (90) waren 1964 über drei Fälle insgesamt informiert. Ein weiterer Fall kam 1967 hinzu, als Jshac und Glunz eine Gruppe von 47 Kindern mit Hepatoblastom

und Hepatokarzinom revidierten (60). Der fünfte Kasus tauchte 1970 bei Geiser und seinen Leuten auf. Dabei handelte es sich um einen Jungen, der bei kongenitaler Hemihypertrophie ein epitheliales Hepatoblastom entwickelte, das Zystathionin sezernierte (42). Einen Überblick über die bis 1970 bekannten fünf Kasus des Syndroms "Hepatoblastom in Assoziation mit kongenitaler Hemihypertrophie" geben die zuletzt genannten Autoren in einer Tabelle (Anlage 2).

Fraumeni (38) entdeckte bei einer Studie der Unterlagen von 282 an einem Leberkarzinom in den USA gestorbenen Kindern zwei mit assoziierter Hemihypertrophie. Unter neun Patienten mit Hemihypertrophie in Verbindung mit Geburtsfehlern fand Pfister (106) ein Kind mit einem Cystathionin-sezernierenden Hepatoblastom.

Jshac und Glunz (60) unterschieden anhand von 47 Fällen zwei Typen des primären Leberzelltumoren in der Kindheit:

- a) das Hepatoblastom und
- b) das Hepatom oder Hepatokarzinom.

Sie fanden eine direkte Wechselbeziehung zwischen Lebensalter und Tumor-Typ dieser Patienten. Die 35 Fälle mit einem Alter unter 40 Lebensmonaten waren alle Hepatoblastome, charakterisiert durch neoplastische Leberzellen mit fetalen oder embryonalen Merkmalen; ungefähr die Hälfte enthielt auch eine mesenchymale Komponente. Andererseits hatten elf Kinder im Alter von 6 bis 15 Jahren ein Hepatom, das sich aus reifen Hepatozyten herleitet und histologisch nicht zu differenzieren ist von dem Typ, der beim Erwachsenen auftritt. Das einzige Beispiel eines Hepatoms bei einem Kleinkind war assoziiert mit einer lang bestehenden intrahepatischen, biliären Atresie. Dies stimmt auch überein mit der Feststellung Geisers et al. (42), daß Hepatomen sehr oft eine Zirrhose vorausgeht, Hepatoblastomen jedoch beinahe nie. Zusätzlich zu den Unterschieden in histologischen, Rassen-, Geschlechts- und Altersverteilungen manifestiert sich das Hepatoblastom auch klinisch anders: Obwohl letztere autonom, aggressiv und invasiv wach-

sen, machen sie danach einen schwachen Versuch, die Struktur und Funktion der normalen Leber zu duplizieren (60). Die Assoziation mit kongenitaler Hemihypertrophie betrifft bei den Leberneoplasmen nur das gemischte oder epitheliale (embryonaler und fetaler Typ) Hepatoblastom (42,60). Der rechte Leberlappen scheint für das Hepatoblastom prädestiniert zu sein (36,42,99), eine Lateralisation der Hemihypertrophie scheint nicht zu bestehen.

III.5 Kombination von Wilms' Tumor und Hepatoblastom bei kongenitaler Hemihypertrophie

Die embryonalen Lebertumoren ähneln den embryonalen Nierentumoren (60,82). Dabei erinnert das gemischte Hepatoblastom am stärksten an den Wilms' Tumor (60). Beide können alle Arten von heterotypem Gewebe enthalten, also Knorpel, Osteoid, Knochen, gestreifte Muskulatur etc., und können in nur einem Teil des Tumors präsent sein (82). Webster faßte das gemischte Hepatoblastom als das "hepatische Analogon des Wilms' Tumor's" auf, was auch Jshac und Glunz (60) später bestätigten. Ein Fall, in dem bei einem Kind mit kongenitaler Hemihypertrophie sich synchron ein Leberkrebs und ein Wilms' Tumor herausstellten, dürfte einmalig in der Literatur sein. Er wurde bekannt durch Fraumeni und Mitarbeiter (38), als sie 282 Anamnesen von an Leberneoplasmen verstorbenen Kindern retrospektiv aufarbeiteten.

III.6 Beschriebene Zusammenhänge der verschiedenen Kombinationen von kindlichen Neoplasmen (Wilms' Tumor, Nebennierenrindenkarzinom, Hepatoblastom) und kongenitaler Hemihypertrophie mit weiteren kongenitalen Anomalien (Mißbildungen und Hamartome).

Nun hängen aber die bisher besprochenen Syndrome nicht nur insofern miteinander zusammen, als sie aus den drei für die

Kindheit spezifischen Neoplasmen in Niere, Nebenniere und Leber einerseits und Hemihypertrophie als angeborene Wachstumsstörung andererseits wechselseitig kombiniert sind. Ein weiterer Beweis für ihre Zusammengehörigkeit ist zu sehen in den assoziierten anderen Anomalien. Letztere setzen sich zusammen aus Mißbildungen und Hamartomen. Sie kommen ebenso bei nur jeweils einem der Tumoren oder lediglich bei Hemihypertrophie vor.

III.6.1 Kombination von Wilms' Tumor und Aniridie bei wechselnd bestehender kongenitaler Hemihypertrophie und stets vorhandenen anderen Mißbildungen

Am häufigsten existiert die Kombination von Wilms' Tumor und Aniridie bei wechselnd vorhandener Hemihypertrophie und stets bestehenden anderen Mißbildungen. Die Koinzidenz mit Anomalien oder/und Hamartomen ist groß bei beiden Formen, nämlich bei der Assoziation "Wilms' Tumor und Aniridie". Bei einer Frequenz von einem Kind mit Wilms' Tumor auf 10.000 (18) bis 50.000 (90) Geburten und von einem Kind mit Aniridie auf 50.000 (142) in Michigan und 1:100.000 (37) in Dänemark, treten beide Läsionen zusammen bei einem Individuum außerordentlich häufig auf. Miller et al. (90) fanden in ihrem Patientengut von 440 Kindern mit Wilms' Tumor sechs Kinder mit gleichzeitiger Aniridie, was einem Verhältnis von 1:73 entspricht. Fraumeni und Glass (37) berichteten über die Klinikaufnahme von 28 Kindern mit kongenitaler Aniridie folgendes: Sechsmal stellte sich ein "Wilms' Tumor-Aniridie-Syndrom" heraus, wobei fünf Patienten den Wilms' Tumor nach der Aufnahme und ein Patient den Wilms' Tumor schon vor der Aufnahme wegen Aniridie entwickelten. Über fünf dieser Syndrome war noch nicht berichtet, sie erhöhten die Zahl, die Fraumeni mit "Wilms' Tumor und Aniridie" bekannt war, auf 22. Weitere Beispiele für Kombinationen dieser Art wurden seit 1937 bzw. seit 1964 (90) von anderen Seiten veröffentlicht (20,25,33,37,39,41,53,70,74,

145,32). Im Jahre 1972 nannte Neidhardt (98) in seinem Artikel eine offizielle Zahl von über 30 Fällen von "Wilms' Tumor und Aniridie".

Aniridie ist ein ungewöhnlicher Geburtsfehler und verursacht durch kongenitale Aplasie oder Hypoplasie des Irisstromas beider Augen, gefolgt von okulärem Nystagmus und fehlendem makulären Sehen (37,145). Häufig kompliziert wird diese Mißbildung durch begleitende ophthalmologische Abnormitäten wie Katarakte, Glaukome, Mikrophthalmie und Linsenektomie (37). Etwa 2/3 aller Kinder mit Aniridie haben einen Elternteil mit dieser Erkrankung. Auffallenderweise handelt es sich beim Syndrom "Wilms' Tumor und Aniridie" praktisch immer nur um nicht-familiäres (= sporadisches) Auftreten von Aniridie (145). Lediglich Fraumeni et al. (37) haben ein Kind mit Wilms' Tumor und Aniridie verzeichnet, in dessen Familie jemand auch an Aniridie litt. Bond (13) gibt an, daß Kinder mit sporadischer, kongenitaler, nicht-familiärer Aniridie in 33 % nachfolgend einen Wilms' Tumor entwickeln; der Tumor kann dabei unilateral oder bilateral sein.

Die Mißbildungen, die bei der Kombination von Wilms' Tumor und Aniridie signifikant auftreten, sind im wesentlichen dieselben wie auch bei den beiden Krankheiten einzeln. Einen Überblick über die Wilms' Tumor und "Wilms' Tumor und Aniridie" (76,90, 103) begleitenden Anomalien geben mehrere Autoren mit übersichtlichen Schemata (33,37,96,98).

Stellvertretend sei wiedergegeben die Zusammenfassung von

- a) Pendergrass (103): (Anlage 4)
- b) Fraumeni und Glass (37): (Anlage 3)

Eine Ausnahme innerhalb dieser wechselseitigen Mißbildungen besteht: Es gibt keinen einzigen Fall, in dem "Wilms' Tumor und Aniridie" oder Aniridie für sich mit kongenitaler Hemihypertrophie in der Literatur vermerkt wäre (90). Jedoch sind mit der Kombination "Wilms' Tumor und kongenitale Hemihyper-

trophie" und kongenitale Hemihypertrophie alle per se beschriebenen Anomalien möglich.

Anomalien treten in 5 - 17 % aller Fälle von Wilms' Tumor (92) auf: Bond (13) gliederte noch genauer auf: Er stieß bei seinen elf Kindern mit bilateralem Wilms' Tumor in 45 % und bei den 76 mit unilateralem Wilms' Tumor in 4 % auf kongenitale Anomalien: es resultierte also ein Unterschied in der Frequenz der Mißbildungen, je nachdem, ob der Wilms' Tumor nur eine oder zwei Seiten betraf oder ob sich der zweite Wilms' Tumor erst nach einem variablen Intervall auf die initiale Diagnose entwickelte. Innerhalb der verschiedenen Störungen fanden Lemerle et al. (76) - ausgehend von einer Gesamtzahl von 248 Kindern mit unilateralem Wilms' Tumor - bei 13 % Anomalien folgendes Verhältnis:

- 7 % Urogenitalanomalien (Hypospadie, Kryptorchismus, Hufeisenniere, Verdoppelungen des Harntraktes, Nierenzysten) (19 Fälle)
- 2 % Hemihypertrophie (4 Fälle)
- 2 % Aniridie (4 Fälle)
- 2 % Mikrozephalie (z.T. mit verschiedengradigem Schwachsinn) (5 Fälle)
- 3 % andere Defekte wie Katarakte, Herzmißbildung, Hämangiome, Pigmentnaevi, usw. (8 Fälle)

Kinder mit dem Syndrom "Wilms' Tumor und Aniridie" sind bei der Diagnose ihres Wilms' Tumors jünger als Kinder mit Wilms' Tumor allein zu diesem Zeitpunkt, und ihnen ist ein auffällig höheres Vorkommen von damit verbundenen Anomalien des Urogenitaltrakts eigen (61). Die Verbindung zwischen Wilms' Tumor und geringem Kopfumfang (letzterer signifikant bei Aniridie) scheint auf Kinder mit Aniridie beschränkt zu sein. Insgesamt waren bei der Assoziation von Wilms' Tumor und Aniridie okulare etwas seltener und nicht-okuläre Defekte häufiger als bei Aniridie allein (13,37).

Eine von den vielen Abnormitäten bei Hemihypertrophie oder "kongenitale Hemihypertrophie und Wilms' Tumor" bestand auch darin, daß nicht nur der Körper äußerlich (z.B. Gliedmaßen, Rumpf) einbezogen war, sondern auch die inneren Organe, also Nebenniere und vor allem Niere.

Ferner hatten auch nicht selten die Genitalien an der Hemihypertrophie Anteil.

III.6.2 Kombination von Hepatoblastom und Nebennierenrinden-Tumor, jeweils mit kongenitaler Hemihypertrophie und verschiedenen Anomalien

Seltener, aber nichtsdestoweniger signifikant, entnimmt man der Fachliteratur Berichte über Anomalien und Hamartome bei den beiden anderen, für das Kleinkindes- und Kindesalter typischen Malignomen, nämlich Nebennierenrinden-Neoplasmen (21, 22, 36, 123) und Hepatoblastomen (38, 42, 60, 82, 99, 120). Die Mißbildungen entsprechen denen bei Wilms' Tumor. Fraumeni und Miller (36) stellten für 62 Kinder mit Nebennierenrinden-Tumoren die kongenitalen Anomalien in beigefügter Tabelle zusammen (Anlage 5).

Auffallende Befunde erlebten Shermann et al. (123), die bei einem 5 Tage alten Baby mit angeborenem metastasierendem Nebennierenrindenkarzinom ausgeprägte Zytomegalie der fetalen Nebennierenrinde und auch außerhalb der Nebennieren-Kapsel fanden. Diesbezüglich hatte schon Potter 1952 (107) aufmerksam gemacht. Später fanden auch Craig und Landing (22) solche großen anaplastischen Zellen (synonym Zytomegaliezellen), einzeln oder in größerer Menge, in der Nebennierenrinde von Feten. Diese zytomegalen Zellen besitzen keinerlei Ähnlichkeiten oder gar Zusammenhänge mit dem sog. Zytomegalie-Virus.

Stellvertretend für die Assoziation von Hepatoblastom des

epithelialen Typs und Geburtsfehlern mag hier die Zusammenfassung von Jshac und Glunz (60) stehen (Anlage 6).

III.6.3 Kombination von Nierenblastomatose, fetalem hamartomatösem Nephroblastom und kongenitaler Hemihypertrophie

Rückblickend haben Neoplasien und Anomalien die hervorstechende Gemeinsamkeit, daß beide mit Hemihypertrophie auftreten und daß andererseits die viszerale Organe, die in die Hemihypertrophie einbezogen sind, nämlich Niere, Nebenniere und Leber, auch die Organe sind, die von Neoplasien und/oder Anomalien befallen sein können (106).

Ein zusätzliches Syndrom, das hierher gehört, setzt sich zusammen aus Nierenhamartomen, Nephroblastomatose und fetalem Gigantismus, begleitet wiederum von den bei den übrigen Kombinationen ebenfalls vorkommenden Anomalien (104). Einzelne Fälle dieser renalen Hamartome erschienen in der Literatur unter verschiedenen Termini, wie "leiomyomatöser Typ eines Nierenhamartoms" (9), "fetales Hamartom der Niere" (9,140), "kongenitales Fibrosarkom" und "fetales mesenchymales Hamartom" (140) für das "kongenitale mesoblastische Nephrom der Kindheit" (9,12,104,105,140). Eine weitere Form der renalen Hamartome schilderten Harrison et al. (57) und Eisenberg und Pfister (28) als "medullär-spongiöse Niere", eine Ektasie der distalen Sammel tubuli, die - abgesehen von einer gelegentlichen palpablen Nephromegalie - keine klinischen Symptome macht und meist erst im intravenösen Pyelogramm festzustellen ist.

Die Assoziation von medullär-spongiöser Niere und kongenitaler Hemihypertrophie hält man für signifikant (28,57), die renalen Hamartome bestehen dabei überwiegend bilateral (28). Die "kongenitalen mesoblastischen Nephrome der frühen Kindheit" (9, 12,140) sind relativ gutartige Nierenhamartome. Sie werden

freilich oft mit den echten kongenitalen Nephroblastomen (Wilms' Tumor) verwechselt, wodurch die hohen Überlebensraten beim Wilms' Tumor, vor allem bei Wilms' Tumor von Säuglingen, zustandekommen. Bolande et al. (9) glaubten, daß 10 % aller Wilms' Tumoren und 50 % aller unter einem Alter von einem Lebensjahr diagnostizierten Wilms' Tumoren in Wirklichkeit benigne "fetale mesenchymale Hamartome" sind. Letztere unterscheiden sich aber in zweierlei Hinsicht (140) vom echten Wilms' Tumor: erstens durch die Zellbestandteile, denn sie sind fibroblastische Tumoren ohne maligne epitheliale Komponenten, aber mit Foki von zystischen und/oder dyplastischen Tubuli; zweitens durch ihr Wachstumsmuster. Überdies machen sie auch klinisch weder Metastasen noch Rezidive, ihr Ausgang ist nicht letal. Sie treten nur selten viel später als in der Neonatalperiode auf (140). Auch die diffuse Nephroblastomatose oder das noduläre Nierenblastom (12) verhalten sich weit weniger aggressiv als der Wilms' Tumor und liegen meist in beiden Nieren vor. Bove et al. (15) fanden Foki eines nodulären Nierenblastoms in acht von 46 wegen eines echten Wilms' Tumor's entfernten Nieren, in fünf von diesen acht Fällen war der Wilms' Tumor bilateral. Bei diesem Wilms' Tumor - Kollektiv ist das Auftreten eines nodulären Nierenblastoms etwa fünfmal größer als im generellen Autopsiematerial, was auf teilweise Rückbildung der Läsionen im Verlauf schließen lassen könnte. Als Mißbildungen fand man z.B. Milzagenesie und Lebermißbildung.

Über ein familiäres Vorkommen der "Kombination von renalen Hamartomen und Nephroblastomatose mit fetalem Gigantismus" wußte Perlmann zu berichten, das sog. "Perlmann-Syndrom". 1973 (104) beschrieb er eine Geschwisterschaft von sechs Kindern aus einer konsanguinen Ehe (Eltern waren Cousins II.Grades), in der für 5 dieses Syndrom letal endete und nur ein Mädchen gesund lebt. 1975 (105) erweiterte derselbe Autor seinen Bericht: Ein weiteres Kind, das siebte, litt zusätzlich zu den oben aufgezeichneten Bestandteilen des Syndroms auch an einem kongenitalen unilateralen Wilms' Tumor und verstarb am

vierten Lebenstag. Über die bei den sechs erkrankten Kindern aufgetretenen Anomalien gibt Tabelle (Anlage 7) Auskunft.

III.6.4 Beckwith-Wiedemann-Syndrom (Exomphalos-Makroglossie-Gigantismus-Syndrom)

Das "Beckwith-Wiedemann-Syndrom" ist eine weitere Assoziation von gestörtem fetalem Wachstum und kongenitalen Anomalien, die als Differentialdiagnose zu den bisher besprochenen Syndromen erwogen werden muß.

Die Tabelle von Perlmann (104) zeigt Korrelationen zwischen der Assoziation "Nierenhamartome und Nephroblastomatose", dem "Beckwith-Syndrom" und den "Wilms' Tumor-Assoziationen" (Anlage 8).

Zum "Beckwith-Wiedemann-Syndrom" selbst möchten wir uns auf das Wichtigste beschränken, da es über das Arbeitsthema hier hinausginge und die Literatur breit über dieses Krankheitsbild Auskunft gibt (14,19,27,29,36,45,56,68,85,101,106,109,129,134,137,138,139,132). Koseff und Kollegen (68) haben im Jahre 1976 etwa 200 publizierte Einzelfälle bei ihrem Literaturstudium gezählt. Auf 13.700 Geburten trifft etwa ein Neugeborenes mit dem "Beckwith-Wiedemann-Syndrom" (129). Dieses manifestiert sich in vielen wechselvollen Abnormitäten, von denen aber keine konstant ist (85). Auch die drei relativ beständigsten Zustandsbilder - nämlich Exomphalos (Omphalozele oder Nabelhernie), Makroglossie und Gigantismus sind nicht alle gleichzeitig obligat, sondern fakultativ, nach ihnen aber heißt das "Beckwith-Wiedemann-Syndrom" auch Exomphalos-Makroglossie-Gigantismus-Syndrom (109). Weiterhin ist das "Beckwith-Wiedemann-Syndrom" charakterisiert durch die Präsenz einer großen Varietät von Abnormitäten, wie beispielsweise somatischem Gigantismus, neonataler Hypoglykämie, Zytomegalie der fetalen Nebennierenrinde und hyperplastische Viszeromegalie, besonders des Pankreas, der Niere und der Nebenniere;

ferner gehören häufig dazu kongenitale Hemihypertrophie, Mikrozephalie und mentale Retardierung, erhöhtes Knochenalter, faciale Flammennaevi und Kerbenohren. Die gängigsten Befunde beim "Beckwith-Wiedemann-Syndrom" faßt die Tabelle von Filippi und McKusick (29) (Anlage 10) zusammen.

Ein wesentlicher Punkt ist der, daß sich bei Kindern, die am "Exomphalos-Makroglossie-Gigantismus-Syndrom" leiden, in überdurchschnittlich vielen Fällen im Kleinkindes- und Kindesalter maligne Tumoren entwickeln (56,58,68,85,106,109,129,138,139,132). Reddy et al. (109) und Wiedemann (136) hatten Kenntnis von folgenden Krankheitsfällen:

drei Patienten mit dem Syndrom "Beckwith-Wiedemann-Syndrom und Nebennierenrindenkarzinom", dabei Hemihypertrophie in zwei der Fälle,

zwei Patienten mit dem Syndrom "Beckwith-Wiedemann-Syndrom und Wilms' Tumor", dabei Hemihypertrophie in einem der Fälle, ein Patient mit dem Syndrom "Beckwith-Wiedemann-Syndrom und Hepatoblastom",

ein Patient mit dem Syndrom "Beckwith-Wiedemann-Syndrom und Gonadoblastom" und

ein Patient mit dem Syndrom "Beckwith-Wiedemann-Syndrom und Ganglioblastom und Hemihypertrophie".

Daraus geht hervor, daß bei Kindern mit "Beckwith-Wiedemann-Syndrom mit oder ohne kongenitaler Hemihypertrophie" ebenso große Gefahren für die Entwicklung eines malignen Tumor's bestehen wie bei Kindern mit kongenitaler Hemihypertrophie allein. 1973 schrieb Wiedemann (137), daß in wenigstens 21 von 162 Exomphalos-Makroglossie-Gigantismus-Syndrom-Fällen eine Hemihypertrophie angeboren war. Elf Patienten aus dieser Exomphalos-Makroglossie-Gigantismus-Syndrom-Gruppe haben insgesamt zehn intraabdominelle und zwei extraabdominelle Tumoren entwickelt; zehn davon waren maligne. Vier von diesen Kindern litten an kongenitaler Hemihypertrophie. Hinsichtlich der extraabdominellen Geschwülste fanden Reddy et al. (109) beim mitgeteilten "Exomphalos-Makroglossie-Gigantismus-Syndrom - Wilms'Tumor" - Fall zugleich ein fibromatöses Hamartom oder Fibrom des

Herzens und Green et al. (48) haben ein Kind mit "Exomphalos-Makroglossie-Gigantismus-Syndrom" und einem vermutlichen Hirnstamm-Gangliom gesehen.

Der Zusammenhang aller bisher besprochenen "Syndrome" gipfelt in Gemeinsamkeiten zwischen Neoplasien und Anomalien, die jeweils mit kongenitaler Hemihypertrophie kombiniert sind. Die abdominellen Organe, die durch Neoplasmen bei der Hemihypertrophie eingeschlossen sind (Niere, Nebenniere und Leber), sind ähnlich betroffen bei der hyperplastischen Viszeromegalie des "Beckwith-Wiedemann-Syndroms". Sowohl das Beckwith-Wiedemann-Syndrom als auch das Hemihypertrophie-Syndrom besitzen ein erhöhtes Risiko für ähnliche Neoplasmen (u.a. der Niere, Nebenniere und Leber) und kongenitale Hemihypertrophie kann selbst ein Charakteristikum des Beckwith-Wiedemann-Syndrom's sein, da ja gestörte Wachstumskontrolle beim Beckwith-Wiedemann-Syndrom, bei Hemihypertrophie ebenso wie bei den anderen Varianten üblich ist (35,85,109,132).

Kosseff et al. (68) fragten sich, ob ein Unterschied existiert zwischen einem Organ, das an kongenitaler Hemihypertrophie beteiligt ist, gegenüber einem, das an der Viszeromegalie beteiligt ist. Gemeinsames Merkmal des Beckwith-Wiedemann-Syndrom's, der kongenitalen Hemihypertrophie per se und der Syndrome aus den embryonalen Tumoren, Anomalien und der kongenitalen Hemihypertrophie ist das nicht selten erhöhte Knochenalter.

Wenngleich Berichte über das Knochenalter bei Patienten mit kongenitaler Hemihypertrophie eine Rarität sind, beurkundeten beispielsweise Carter und Dockeray 1953, zitiert in(35), eine Erhöhung des Skelettalters auf der hypertrophierten Seite. Bei Hemihypertrophie sind die Knochen selbst nicht nur länger und dicker auf der hypertrophierten Seite (35,79), auch die Carpalknochen sind vorzeitig entwickelt und größer in diesem Bereich (69,113). Überdies ist nicht nur das Knochenalter der Seite mit dem "Riesenwuchs" erhöht, sondern das Knochenalter des betroffenen Kindes ist im Verhältnis dem chronologischen Alter insgesamt um meistens zwei bis vier Jahre vorausgeeeilt; dabei besteht aber immer noch ein verschiedenes Knochenalter

zwischen den zwei verschiedenen asymmetrischen Seiten. Einen solchen Fall eines Kindes mit Hemihypertrophie schildert Kottmeier (69): die Knochenkerne stellen sich auf der hypertrophierten Seite deutlich größer dar als auf der normalen, aber es besteht keine vorzeitige Entwicklung der Knochenkerne der ersten Seite gegenüber denjenigen der letzteren Seite, bemerkenswerterweise treten die Knochenkerne aber - und zwar beidseits - schon zu einem allgemein verfrühten Zeitpunkt auf, im geschilderten Fall statt mit frühestens dem dritten Lebensjahr, schon mit 1 1/2 Jahren. Dieselben Verhältnisse liegen auch bei unserem Kasus Björn R. vor.

Aussagen über das chronologische und Skelett-Alter vermag man auch für androgenbildende Nebennierenrindenkarzinome zu treffen. Bei ihnen liegt ein von Anfang an rapides Wachstum vor, die Akzeleration ist hormonell bedingt und das Knochenalter des gesamten Skeletts ist gleichmäßig gegenüber dem Lebensalter erhöht (45, 65). Bei einem Kind mit Nebennierenrinden-Tumor beobachtete man zusätzlich eine verfrühte Dentition (J.Fraser, zitiert in (65) bei Kepler und Raymond).

Im Gegensatz dazu ist das Skelettalter bei Kindern mit Cushing-Syndrom bei Nebennierenrinden-Hyperplasie in der Regel gegenüber dem chronologischen Alter retardiert; Loridan et al. (79) schilderten diesen Zustand bei einem Jungen mit kongenitaler Hemihypertrophie und bilateralem Nebennierenrindenkarzinom, dessen chronologisches Alter elf Monate und dessen Knochenalter nur neun Monate betrug.

Während im Fall einer Assoziation von Wilms' Tumor mit kongenitaler Hemihypertrophie ein übermäßig fortgeschrittenes Skelettalter der von der Hypertrophie betroffenen Knochen (35) gesehen wurde - ebenso wie auch im Falle eines Kindes mit der Kombination "kongenitale Hemihypertrophie und bilaterale Nephromegalie sowie multiple Hämangiome", die beiden letzteren Zustände als weitere kongenitale Mißbildungen aufzufassen (113), - berichteten Fontana et al. (33) über ein 32 Monate altes Mädchen mit der Assoziation Wilms' Tumor, Aniridie und weiteren kongenitalen Anomalien - nämlich Katarakte, deformierte Ohrmuschel und Verdopplung des zentrolateralen oberen linken

Harnsystems-, das ein retardiertes Knochenalter aufwies. Im Falle eines Beckwith-Syndrom's meldeten Harris und Zachary (58) eine regelrechte Skelettreife. Bezüglich des Exomphalos-Makroglossie-Gigantismus-Syndrom's äußerte sich Wiedemann (138) dahingehend, daß bei diesem Syndrom die Reifung der Carpalia stärker als die der Finger- (und Mittelhand-) Epiphysen akzeliert sei; er wendet jedoch ein, dies treffe zwar häufig, aber nicht generell zu.

III.6.5 Kongenitale neurokutane Syndrome bei kongenitaler Hemihypertrophie

Wenn auch keine direkten Verbindungen zu den Syndromen, die sich aus den obigen Malignomen und Anomalien ergeben, offensichtlich sind, so liegen die sog. "kongenitalen, neurokutanen Syndrome" dennoch in ihrer nächsten Nachbarschaft (120). Der Kasus von Ringrose und Keele (112) ist gekennzeichnet von angeborener Hemihypertrophie, und die ebenfalls eingeschlossenen Anomalien deuten in mehrfacher Hinsicht darauf hin, daß es sich um eines der kongenitalen neurokutanen Syndrome handeln könnte. Erkannte Entitäten dieser Gruppe schließen ein:

1. Neurofibromatosis (M.Recklinghausen)
2. tuberöse Sklerose (Bourneville' Erkrankung)
3. Trigemino-Enzephaloangiomatose (Sturge-Weber-Syndrom) u.
4. Hämangioblastom der Retina und des Zerebellums (Lindau-von Hippel-Syndrom).

Sie setzen sich zusammen aus entwicklungsbedingten Anomalien des Gehirns, der Retina, des Skeletts und der Eingeweide, ebenso wie eine Koexistenz mit anderen entwicklungsbedingten Stigmata besteht. Anerkannte Merkmale dieser Erkrankungen, welche auch im letztgenannten Hemihypertrophie-Fall auftraten, waren Café-au-lait-Flecken, Hämangiome, mentale Retardierung, Gesichtснаevi, Vergrößerung einer Gesichtseite, Organomegalie und Knochenbeteiligung. Enge Verwandtschaft zum M.Recklinghausen bestätigte auch Sachs (116) dem Hemihypertrophie-Syndrom, weil es sich beide Male in erster Linie um eine mehr

oder weniger angeborene Hyperplasiebereitschaft mehrerer Gewebskomponenten handeln würde. Auch sei der kongenitale partielle Riesenwuchs fast regelmäßig mit Naevi verschiedenster Art vergesellschaftet, mit Teleangiektasien bis zu den varikösen Konvoluten verschiedenen Grades bei einzelnen Kombinationen. Literaturstellen über Koinzidenz von Hemihypertrophie mit neuroektodermaler Dysplasie gaben auch Schnakenburg et al. (119) an.

Weil Hemihypertrophie als eine von vielen Manifestationen bei neurokutanen Störungen oder bei Phakomatosen (u.a. bei Neurofibromatose) vorkommt, kann man fragen, ob die Patienten mit dem "Hemihypertrophie-Wilms' Tumor" - Syndrom einer anderen Kategorie angehören oder Beziehungen besitzen zu anderen Störungen mit Hemihypertrophie. In Fraumenis (35) Untersuchungsgruppe war keines der Kinder schwachsinnig, wie es häufig bei den neurokutanen Kindern und in 25 % aller mit Hemihypertrophie berichteten Fälle zutrifft. Die Hautmanifestationen waren nicht genügend zahlreich und extensiv, um auf eine eindeutige neurokutane Störung hinzuweisen beim Wilms' Tumor. Anhand eines Kleinkindes mit Klippel-Trenaunay-Syndrom, bei dem als Einjähriges eine bilaterale Nephroblastomatose verifiziert wurde, weisen Mankad und Gray (81) darauf hin, daß die Assoziation von bilateraler Nephroblastomatose und Klippel-Trenaunay-Syndrom neben dem Beckwith-Wiedemann-Syndrom ein weiteres Syndrom darstelle, das dem Syndrom von "Wilms' Tumor und kongenitale Anomalien" ähnelt. Der Autor zeigt, daß das Zusammentreffen von nephroblastischen Geschwülsten mit Wachstumsstörungen die Weichteilgewebe des Klippel-Trenaunay-Syndroms miteinschließt.

IV. Diskussion der Ätiologie und Pathogenese des Syndroms
"kongenitale Hemihypertrophie, Wilms' Tumor, Nebennieren-
rindenkarzinom mit Pubertas praecox"

Den Fall Björn R. aus unserer Klinik muß man im Zusammenhang mit den jetzt beschriebenen Syndromen sehen, wenn man Aufschluß über seine Natur und Herkunft haben möchte.

IV.1 Hypothese der Onko- und Teratogenese beim Kind

Alle diese Syndrome sind zu verstehen als gemeinsames Auftreten von embryonalen malignen Tumoren (Wilms' Tumor, Hepatoblastom), Störungen der Wachstumskontrolle (kongenitale Hemihypertrophie) und entwicklungsbedingten Anomalien (verschiedene Mißbildungen und Hamartome). Der Beweis, daß der Wilms' Tumor bei Björn wie auch die meisten anderen kindlichen Tumoren einen pränatalen Ursprung haben muß, stützt sich nicht nur auf die berichteten Assoziationen dieses Neoplasmas mit kongenitalen Defekten, sondern auch auf das histologische Erscheinungsbild, das an eine embryonale Fehlentwicklung denken läßt, auf den Häufigkeitsgipfel in der frühen Kindheit und auf die Entdeckung bei Feten und Neugeborenen (35,37,125). Weil die embryonalen Tumoren signifikant mit kongenitalen Anomalien auftreten, kann man jede dieser Läsionen im Licht dessen studieren, was über die anderen bezüglich der Anhaltspunkte für die Ätiologie bekannt ist (96). Das Aufgebot der überlappenden kongenitalen Mißbildungen bei Wilms' Tumor, Aniridie und Störungen der Wachstumssteuerung weist hin auf einen teratogenen und onkogenen Mechanismus (26,53,70,87,93,96). Auf die einzelnen Hypothesen in der Onko- und Teratologie genauer einzugehen, ist uns im beschränkten Rahmen vorliegender Arbeit nicht möglich. Wir können hier nur auf einige von vielen diesbezüglichen Literaturstellen verweisen (26,35,44,53,70,87,91,93,96,125) und das Wichtigste erwähnen. Wells (11) sagte in seinem Aufsatz, daß die kongenitale Neoplasie "sich in irgend-

einer fundamentalen Weise von den gewöhnlichen Arten von Krebs, die für ihre Entwicklung einen so langen Zeitraum erfordern, unterscheiden muß, und daß dieser Unterschied etwas Licht in das Geheimnis der Malignität werfen kann". Tatsächlich ist das Verhalten des Krebses in der frühen Kinderzeit anders als das des Krebses beim Erwachsenen. Während es allgemein anerkannt ist, daß Tumoren beim jungen "Wirt" schneller wachsen, stößt man oft in der frühen Kindheit auf das Paradoxon der spontanen Regression (11).

Keines der pädiatrischen malignen Neoplasmen zeigt treffender als der Wilms' Tumor die Beziehung zwischen Terato- und Onkogenese auf (87). Wenngleich seine Ursache unbekannt ist, gestattet die Pathogenese nur eine embryonale Erklärung, für die freilich im Laufe der Zeit viele Theorien aufgestellt worden sind (7).

IV.1.1 Multifaktorielle Auslösung

Über die Ursachen von embryonalen Tumoren, kongenitalen Mißbildungen und Störungen der Wachstumsregulation ist viel diskutiert worden. In seiner Studie über die Wechselbeziehungen zwischen Onko- und Teratogenese nennen Di Paolo et al. (26) viele chemische Einzelstoffe und Verbindungen, die sicher oder wahrscheinlich fähig sind, sowohl Malignome als auch Geburtsfehler zu verschulden. Als Beweis dafür kann gelten, daß man bei Tieren experimentell mit verschiedenen chemischen Agentien ein Zusammentreffen von Geburtsfehlern und Malignomen zu induzieren vermag während bestimmter Entwicklungsphasen (104). Miller, Fraumeni und Manning berichteten über mehrere Forscher, die mit einem Vitamin-A-Mangel bei Ratten wiederholt Aniridie, Hypospadie, Kryptorchismus und Hufeisenniere, also charakteristisch mit Wilms' Tumor assoziierte Anomalien erzeugt haben. Die simultane Induktion von Aniridie und Urogenitaltraktdefekten läßt daran denken, daß vielleicht infolge einer einzigen metabolischen Alteration ein einzelnes Gen sich

pleiotrop auswirken könnte (90). Die multiplen Anomalien wären somit als Phänokopien anzusehen. Daß nicht nur chemische Wirkstoffe, sondern auch Strahlen und Virus-Arten zu den onko- und teratogenen Agentien gehören, ist lange schon bekannt (53).

Embryonale Neoplasmen wie Wilms' Tumor haben ihre höchste Inzidenz bezüglich Morbidität und Mortalität bei Kindern unter fünf Jahren, weisen also dynamische Veränderungen in den einzelnen Lebensjahren auf. Diese Variationen müssen zwangsweise entscheidende ätiologische Einflüsse reflektieren. Spitzen der Tumorerkrankung, gemeinsam mit assoziierten Geburtsfehlern, bedeuten, daß die Krebsinduktion schon "in utero" stattgefunden hat (93). Aufschluß über derartige, während Fetal- und Embryonalzeit wirksame Faktoren, haben viele Forschungen zu bekommen versucht. Meist fanden die Ärzte bei ihren beobachteten Fällen nur unkomplizierte Schwangerschaften, in deren Verlauf kaum Pharmaka von der Mutter eingenommen wurden und auch sonst keine ernsteren Erkrankungen und nur selten sichere Virus-Expositionen aufgetreten waren. Im Fall unseres oben berichteten Kindes gab die Mutter lediglich eine fragliche Nephropathie während ihrer Gravidität an. Beim Beckwith-Wiedemann-Syndrom besteht unter den Wissenschaftlern eine unterschiedliche Auffassung. Während viele keine Beziehung zu Schwangerschaftskomplikationen, Alter der Mutter, Geburtsablauf und mütterlichen Totgeburten bei der Geburt der geschädigten Kinder usw. fanden (13,90), berichteten andere wie z.B. Beckwith und Cohen (19), daß eine Anzahl von Schwangerschaften mit einem Hydramnion verbunden war und häufig prämatüre Babies geboren wurden. Filippi und McKusick (29) fanden beim Beckwith-Wiedemann-Syndrom in 32 % ein Hydramnion, in 50 % eine Geburt vor dem Termin (30. bis 38. Schwangerschaftswoche); auch Geburtslänge und Geburtsgewicht sahen sie häufig stark erhöht. Bezüglich der Gründe für die kongenitale Hemihypertrophie sind seit Gesell (44) überaus viele Überlegungen angestellt worden. Folgende Faktoren wurden u.a. diskutiert: endokrine Störungen, intrauterine Infektionen, Gehirnläsionen, mechanische Einflüsse auf Ei und Embryo, Vererblichkeit, die Embryonalentwicklung be-

treffende Varianten, Abnormitäten des Eies (Chimärenbildung), Anomalien einer inkompletten monozygoten Zwillingsbildung und vaskuläre Läsionen (7,16,69,112,116,133,141). Viele der Hypothesen wurden widerlegt, keine aber konnte bestätigt werden. Sachs (116) gliederte 1949 die an all diesen Syndromen beteiligten Ursachen auf in lokale Faktoren und Allgemeinfaktoren, von denen alle aus dem Zusammenwirken endogener und exogener Kräfte resultieren würden. Zusätzlich zu allen milieubedingten Komponenten existieren aber auch starke Hinweise auf genetische, vererbliche Ursachen. In der Literatur gibt es Hinweise, daß - abgesehen von einigen Beobachtungen in Blutsverwandtschaften - Wilms' Tumor, Aniridie und andere Mißbildungen in einigen Familien mehr als einmal vorkommen. Insgesamt sagte Mott (91), daß bei einem dysontogenetischen Neoplasma wie dem Wilms' Tumor genetische Faktoren, gekoppelt mit einem induzierenden Agens, das sowohl onko- wie teratogen wirkt, als Auslöser in Frage kommen. Bei aller Unklarheit legte auch Pendergrass (56) die embryonalen Malignome wegen ihres frühen Auftretens und ihrer kombinierten Abnormitäten als frühen entwicklungsbedingten Effekt aus. Gegenwärtig kann man aber nicht festlegen, ob der Defekt die Folge aus einer genetischen Prädisposition oder aus intrauterinen Faktoren oder aus beiden ist, aber diese Assoziationen schaffen eine Basis für die ätiologische Erforschung der multifaktoriellen Auslösung.

IV.1.2 Chromosomal bedingte Störungen:

Spontanmutation - familiär-erbliches Leiden

Bei dem Unternehmen, Licht in die Vorgänge bei embryonalen Tumoren und begleitenden intrauterinen Mißbildungen zu bringen, spielt die laterospektive Methode - das ist die Erforschung der engeren und weiteren Familienanamnese - eine tragende Rolle. Meadows und seine Mitarbeiter (87) haben darauf aufmerksam gemacht, daß bestimmte Elemente der Tumor-Mißbildungs-Syndrome (z.B. Wilms' Tumor und kongenitale Anomalien) eher unter mehreren Familienmitgliedern verstreut als auf

ein einzelnes von ihnen konzentriert seien. Mit Hilfe der Familienforschung ist es also möglich, nachzuweisen, ob eine Läsion durch die Generationen in einer Familie vererbt wird oder ob sie isoliert auftritt, d.h. verursacht durch eine Spontanmutation oder einen milieubedingten Einfluß.

Bei der kongenitalen Hemihypertrophie ist ein Erbfaktor zumindest beteiligt (2,7,35,90,114,116,133). Rudolph und Norvold (115) wissen von einer Familie, in der weibliche Mitglieder dreier Generationen betroffen waren. Über kongenitale Hemihypertrophie bei Mutter und Tochter wurde in vier Familien (90, 133), von Mutter und Sohn in einer Familie (90), von anderen engen Verwandten in mindestens vier Familien (90), von Bruder und Schwester in einer Familie (133) berichtet.

Eine Zusammenfassung der Literaturstellen über familiäre kongenitale Hemihypertrophie geben Juberg et al. (64), (siehe Anlage 9). Sachs (116) fand 1949 bereits unter 300 Kindern mit kongenitaler Hemihypertrophie jeweils ein dizygotes und ein monozygotes Zwillingspaar, was seine Erwartungen um ein Vielfaches übertraf. Die sog. "Zwillingstheorie" von Liebenau wird gestützt durch gehäuftes Vorkommen von kongenitaler Hemihypertrophie in Familien mit Zwillingsgeburten, wobei bei der Mehrlingsgeburt die erbliche Komponente anerkannt ist (114,116). Fraumeni, Geiser und Manning fanden zu den ihnen bekannten Reporten einen siebten familiären Report, in denen zwei oder mehr Mitglieder einer Familie Hemihypertrophie aufwiesen. Bemerkenswerterweise gehörten alle diese von kongenitaler Hemihypertrophie betroffenen Individuen Blutsverwandtschaften an oder traten in aufeinanderfolgenden Generationen in der mütterlichen Linie auf (35). Obwohl Schaeffer (118) nahelegte, daß eine Diathese zu Mehrlingsgeburten in Beziehung stünde zum Auftreten von kongenitaler Hemihypertrophie und Wilms' Tumor in derselben Familie, konnten Fraumeni et al. (102) dies nicht bei eigenen Fällen bestätigen. Trotzdem leugneten sie die vererbliche Rolle der kongenitalen Hemihypertrophie nicht ab; die familiären Kasus würden eine Transmission mit der mütterlichen Linie nahelegen, entsprechend der vererbten Disposition zu

zweieiigen Zwillingen. Wegen des spärlich vorhandenen Beweismaterials scheinen die Ursprünge der Hemihypertrophie heterogen zu sein und genbedingte, chromosomale und andere, gegenwärtig verborgene Faktoren einzuschließen.

Auch Erkrankungen an Wilms' Tumor kommen familiär vor (2,13, 17,62,64,75,80,87,90,128); entsprechend muß es auch für Wilms' Tumor ein hereditäres Element geben. Berichte über Wilms' Tumoren bei Geschwistern, Zwillingen, Cousins und in aufeinanderfolgenden Generationen legen nahe die Möglichkeit einer monogenen Determination (64). Gewisse familiäre Wilms' Tumor-Fälle drücken eine hereditäre Prädisposition für diesen Tumor aus (6,128). Knudson und Strong (70) sammelten 58 familiäre Fälle von Wilms' Tumor und erarbeiteten dann die Hypothese, daß es ein unterschiedliches Mutationsmuster der Erkrankungen an uni- und bilateralen Wilms' Tumor's geben dürfte. Das Erbmuster solle dem des Retinoblastoms ähneln. Der bilaterale Wilms' Tumor sei die hereditäre Form, die dominant vererbt wird und bestehe aus dem Zusammentreffen einer germinalen und einer somatischen Mutation. Der unilaterale Wilms' Tumor verkörpere die nicht-hereditäre Form. Er sei verursacht entweder durch eine unvollkommene Expression der germinalen Mutation eines bilateralen Wilms' Tumor's oder er sei "sporadisch", d.h. die beiden Mutationen sind in somatischen Zellen aufgetreten. Bei der hereditären Form wird das germinal mutierte Gen autosomal-dominant mit hoher Penetranz vererbt und nur das zweite mutagene Ereignis, das die Samenzellen betrifft, muß bei dem erkrankten Individuum aufgetreten sein (64). Knudson und Strong (70) unterschieden hereditäre und nicht hereditäre Formen dadurch, daß hereditäre den bilateralen Wilms' Tumoren entsprechen, familiär auftreten, sich in einem früheren mittleren Alter entwickeln und zur Produktion multifaktorieller Tumoren tendieren, wohingegen unilaterale Tumoren sporadisch auftreten, sich in einem späteren Durchschnittsalter und eher als einzelne Geschwülste entwickeln und nicht vererbbar sind, ausgenommen in 10 - 15 % der Fälle, die vermutlich unvollkommen expressive Germinal-Mutationen für bila-

terale Tumoren repräsentieren. Darüber hinaus ist der bilaterale Wilms' Tumor zehnmal öfter mit multiplen kongenitalen Anomalien verbunden als der unilaterale Wilms' Tumor. Etwa 38 % der Wilms' Tumoren werden vererbt, 62 % dagegen nicht (64). Da aber Konkordanz bei monozygoten Zwillingen nicht erwiesen werden konnte (64), kann man auch eine lineare Transmission in Generationen nicht allein als Faktor beim Wilms' Tumor anerkennen, sondern muß Milieueinflüsse, geringe Penetranz oder ein Gonadenmosaik bei einem Elternteil heranziehen (64).

Kinder mit kongenitaler Aniridie besitzen in etwa 2/3 der Fälle eine definitive erbliche Grundlage, d.h. sie treten familiär auf (37,145). Fontana (33) hat festgestellt, daß auf alle an Aniridie leidenden Kinder in 64,5 % ein Elternteil mit derselben Läsion kommt. Das übrige Drittel der Kinder mit Aniridie tritt isoliert mit negativer Familiengeschichte auf. Auffallenderweise ist die Aniridie beim Wilms' Tumor-Aniridie-Syndrom immer eine isolierte mit leerer Familienanamnese. Nur Fraumeni und Glass (37) haben einen Fall gesehen, bei dem ein Kind mit Wilms' Tumor eine familiäre Form der Aniridie hatte. Ätiologisch gesehen stellt das Syndrom aus Wilms' Tumor und Aniridie entweder eine Phänokopie oder ein genetisch determiniertes Syndrom dar. Für die kongenitale Aniridie per se nimmt man ein autosomal-dominantes Gen von hoher Penetranz an (37,98).

Auch das Beckwith-Wiedemann-Syndrom sah man gelegentlich familiär bei Geschwistern (19,68,85), bei Cousins I. und II. Grades (19) und in Stammbäumen bei mehreren Generationen (19). Eine gesicherte Blutsverwandtschaft bei einem Kind mit diesem Syndrom meldete Cohen (90). Filippi und Mckusick (29) zitierten Beckwith mit drei Geschwistern von vermutlich blutsverwandten Eltern, die das Krankheitsbild des Exomphalos-Makroglossie-Gigantismus-Syndrom's entwickelten. Letztere Autoren nannten bei vorliegender Familienanamnese von Kindern mit diesem Syndrom in 56 % einen positiven und in 44 % einen negativen familiären Befund. Aufgrund von familiärem Auftreten dürfte das Syndrom genetisch determiniert sein (85). Während

Opitz und Mitarbeiter lt. Cohen (19) an einen autonom-dominanten Erbmodus dachten, verwiesen Filippi und McKusick (29) auf die Veröffentlichungen von Wiedemann und Jrving und folgerten dann eine autosomal-rezessive Transmission mit inkompletter Penetranz und variabler Expressivität. Für Wiedemann (138) war 1973 das Exomphalos-Makroglossie-Gigantismus-Syndrom zweifellos mehr oder minder weitgehend erbbedingt, doch schien auch ihm hier die Situation noch nicht endgültig abgeklärt. Indes galt es ihm noch nicht sicher, daß wirklich nur ein einziger und einfacher Erbgang - wie es bisher in der Literatur allein hieß - in Betracht kommt. Einerseits könnte Heterogenie vorliegen, im Sinne multipler Allelie, multipler Genloci oder multipler Allelie für jeden der beteiligten Genloci; andererseits erschiene auch ein Zusammenwirken von genetischen und - als Merkmalsrealisatoren wirkenden - peristatischen Faktoren, also eine polygen-multifaktorielle Grundlage des Exomphalos-Makroglossie-Gigantismus-Syndroms als zumindest diskutabel. Zugunsten solcher Möglichkeiten spräche die beträchtliche Variabilität der Merkmalsausprägung bei diesem Krankheitsbild, weil man dabei Mikromanifestation wie Makroausprägung und jedem Zwischengrad der einzelnen Anomalien begegnen kann. Die neuesten Untersuchungsergebnisse über das Beckwith-Wiedemann-Syndrom haben Kosseff et al. (138) 1976 veröffentlicht: Gelegentliches familiäres Auftreten, das klinisch sich nicht anders als das sporadische manifestiert, mag bedeuten, daß einige Fälle dieses Syndroms durch "delayed mutation", d.h. durch "verzögerte Mutation" eines instabilen prämutierten Gens erklärt werden können (Hermann und Opitz). Nach diesem Konzept tritt diese Mutation an einem besonderen Ort in zwei Einzelschritten auf. Das im Zwischenschritt (Prämutaton) entstandene, "prämutierte Allel" ist vererblich wie das normale und wie das vollständig mutierte Allel. Im letzten Schritt (Telomutation) wird das prämutierte Allel dann zum voll mutierten Allel.

Individuen können betroffen sein:

- a) durch Vererbung eines mutierten Allels
- b) durch Telomutation eines prämutierten Allels während der Entwicklung einer Keimzelle oder
- c) durch Telomutation eines prämutierten Allels während der Entwicklung der Somazellen.

Im letzteren Fall brauchen die Auswirkungen nicht so ausgeprägt sein wie in den beiden ersteren. Nur a) ist assoziiert mit einem 50 %igen Risiko für kranke Nachkommen; für b) und c) hängt die Gefahr von der Telomutationsrate ab. Somit sind die Personen mit dem prämutierten Allel in ihren Keimzellen normal, wenn sie das prämutierte Allel auch in ihren Somazellen haben, aber sie können betroffen sein, wenn eine somatische Mutation aufgetreten ist. Der Unterschied zwischen den Blutsverwandtschaften mit kranken Personen und den Blutsverwandtschaften mit Überträgern ist signifikant, weil die ersteren keine Überträger enthalten und die letzteren keine betroffenen Individuen. Die zwei Klassen von Überträgern des Exomphalos-Makroglossie-Gigantismus-Syndroms unterscheiden sich also genetisch oder konstitutionell. Untersuchungen von Hautfibroblasten und Leukozyten bei Kindern, die an irgendeinem der oben diskutierten Syndrome litten, wurden vorgenommen. Meist aber erbrachten sie lediglich Normalbefunde oder Abweichungen, die als rein zufällig interpretiert wurden. Insofern unterscheiden sich also die embryonalen Malignome der Niere, Nebennierenrinde und Leber von einer anderen, in der Kindheit recht üblichen bösartigen Erkrankung, der Leukämie. Die kindliche akute Leukämie tritt signifikant mit einer Chromosomenstörung auf, der Trisomie 18 oder dem Down-Syndrom (26,96). Darüber hinaus trat bisher Leukämie noch nie mit den drei ersteren Malignitäten auf. Außerdem ist das Aufgebot an kongenitalen Defekten, die mit Leukämie verbunden sind, ganz verschieden von dem, das bei kindlichen Nieren-, Nebennierenrinden- und Leber-Neoplasmen vorkommt (96); schon deswegen ist vermutlich auch die Genese der Neoplasmen unterschiedlich. Fraumeni, Geisser und Manning (35) veröffentlichten nicht publizierte Aussagen von R.W.Miller und J.F.Jr.Fraumeni, nach denen Hemihyper-

trophie als kongenitale Anomalie nie in Assoziation mit der üblichsten neoplastischen Erkrankung der Kindheit - der Leukämie - weder bei einer Durchsicht der Literatur noch in einem Überblick über 3.000 Kinder mit Leukämie und Lymphomen aus mehreren Krankenhäusern verzeichnet worden ist.

IV.1.3 Dysplasie der Keimgewebe

Alle die einzelnen Läsionen, die zu den Syndromen aus embryonalen Malignomen in Nieren, Nebennieren und Leber, kongenitaler Hemihypertrophie, multiplen Anomalien, Hamartomen, Viszeromegalie und Zytomegalie beitragen, lassen sich hinsichtlich der Art in zwei große Subgruppen einordnen: somatisches übermäßiges Wachstum (Hemihypertrophie, Gigantismus) hier und gestörte Viszeralentwicklung (Hyperplasie, Hypertrophie, Hamartome, Neoplasie) dort (106). Für alle aber bildet eine sog. Dysplasie der Keimgewebe die pathogenetische Grundlage. Die Theorie hierzu wird freilich noch immer nur von einer Menge an mehr oder weniger gut beweisbaren Hypothesen getragen, wie die Literatur zeigt.

Die in dieser Arbeit besprochenen Einzelbilder sind allesamt ausnahmslos Störungen, die in der frühen Embryonal- und Fetalzeit der kleinen Patienten erfolgt sind.

1964 diskutierte Jansen (62) noch über folgende Möglichkeiten einer histogenetischen Ableitung: Entsteht der Wilms'Tumor aus der Vorniere, Urnieren oder Nachnieren? Oder läßt sich eine derartige Embryonalgeschwulst aus Zellen eines einheitlichen, undifferenzierten totipotenten Mesodermkeims herleiten (Wilms)? Noch heute wirkt die Konzeption von L. Mayer unter Ablehnung der Theorie der Keimausschaltung von Wilms bestechend: Mesenchymale und mesodermale Zellen verschiedener Differenzierungsstadien geraten "illegal" in den Bereich des Nierengangs und machen die mit der Ontogenese des Nierenblastems verbundenen Verschiebungen durch.

1973 neigten viele (24,71) zu der Vorstellung, daß der Wilms' Tumor aus den noch pluripotenten Zellen der Nierenanlage, dem metanephrogenen Blastem, entstehe und sich somit aus mesenchymalen Gewebsanteilen und epithelial angeordneten Zellen zusammensetze, die an Urnierenkanälchen erinnerten. Was wirklich aber die Entartung eines solchen Mischtumors verursacht habe, sei unklar.

1974 meinten Goldschmidt und Bachmann (47), daß der Wilms' Tumor - analog zum normalen Nierenparenchym - sowohl aus metanephrogenen Zellverbänden als auch aus der Ureterknospe entspringt. Der Wilms' Tumor entwickle sich durch falsche Induktion und unkontrollierte Proliferation metanephrogener Zellen. Die Inducersubstanz stamme dabei aus der Ureterknospe (23). Knudson und Strong (70) stellten sich den Wilms' Tumor als Proliferation des metanephrogenen Blastems vor, wobei eine normale Stimulation aus den metanephrogenen Gängen, die differenzierte Tubuli und Glomeruli produziert, fehlte. Der normale Zeitraum der Induktion des renalen Blastems trete in der 8. - 34. Schwangerschaftswoche mit Bildung von Glomeruli und Sammelkanälchen ein. Nach 36 Schwangerschaftswochen würden keine neuen Nephrone mehr gebildet, obwohl die Nephrone bis zum Alter von zwölf Jahren wüchsen und reiften. Bereits nach 34 Schwangerschaftswochen sehe man keine primitiven Nierenblasteme und nach zwei Monaten postnatalen Lebens keine primitiven Glomeruli mehr. Damit sollte bereits nach 34 Schwangerschaftswochen das primitive Präkursor-Blastem für Wilms' Tumor erkannt werden können, unabhängig davon, ob es durch eine germinale oder somatische Mutation verursacht wurde. Für Fraumeni et al. (35) entwickelt sich der Wilms' Tumor aus einem anormalen nephrogenen Blastem oder aus Zellresten - embryonalem Gewebe, das malignes Potential haben kann, wenn es in der Niere verbleibt. Die tumoröse Wucherung, die alle Gewebskomponenten in der Niere bilden kann, führt zu einer Heteroplasie im Blastem (75). Nach Jereb und Sandstedt (63) mutet die mikroskopische Struktur des Wilms' Tumor's an als ein Stück der sich entwickelnden embryonalen Niere, das in einem embryonalen

Stadium persistiert hat, aber mit beibehaltenem Wachstum und mit abortiver, fehlgeschlagener und unvollkommener Differenzierung. Je höher sein Grad an Ausdifferenzierung, desto stärker ähnelt der Wilms' Tumor einem embryonalen Nierengewebe und desto niedriger ist der Grad an biologischer Malignität. Wilms' Tumoren gelten ausnahmslos als Neoplasmen mit Ursprung bereits in der Embryonalzeit in der gesamten Literatur. Bachmann (1) nahm eine "sichere pränatale Manifestation" für Wilms' Tumoren dann an, wenn sie klinisch und/oder nur histologisch bei Feten, Frühgeborenen und reifen Neugeborenen bis zum 14. Lebenstag diagnostiziert werden konnten. Andere Wissenschaftler (47) forderten aber eine pränatale, kongenitale Entstehung für alle postnatal festgestellten Wilms' Tumoren. Der unterschiedliche Manifestationszeitpunkt erkläre sich nämlich aus dem offenbar verschiedenen Wachstumstempo und der variablen Ausdifferenzierung der jeweiligen Geschwülste. Bereits Björklund (7) wies auf derartige individuelle Zeitspannen hin, in denen der Wilms' Tumor ohne klinische Hinweise langsam wachsen oder sich in einem Ruhestadium befinden könne; in seinem Endstadium aber würde er bei klinisch unspezifischer Symptomatik schnell heranwachsen. Wann freilich sich aus der "Tumoranlage" ein Malignom im klinischen Sinne entwickelt, kann nicht beantwortet werden (125). Fest steht nur, daß der Wilms' Tumor manchmal schon sehr früh, also pränatal, aktiv wird, während er in anderen Fällen jahrelang bis ins Kleinkindes- oder Kindesalter hinein ruht. Bei extrem langer Inaktivität kann seine Manifestation sogar ins Erwachsenenalter fallen, wie Smith an einzelnen Kasus aufgezeigt hat.

Das "kongenitale mesoblastische Nephrom" steht dem Wilms' Tumor zweifellos sehr nahe, verhält sich jedoch weitaus "benigner" und ist die "früher auftretende Variante" des malignen Wilms' Tumors. Bolande (10) hielt es für einen "wirklichen neoplastischen Prozess", der ebenso "in utero" seinen Ausgang genommen, aber danach eine Form der Repression und Zytodifferenzierung durchgemacht hat und insbesondere das nephronoblastische Epithel ergreift. Bolande konnte also dem Konzept, daß das konge-

nitale mesoblastische Nephrom eine einfache, nicht neoplastische Nieren-Dysgenese sei, wie es Bogdan et al. (8) erarbeiteten, nicht zustimmen.

Ebenso beschuldigt man eine mesodermale Dysplasie während der Embryonalentwicklung als Ursache für die medullär-spongiöse Niere der Kinder. Eisenburg und Pfister (28) wiesen auf zwei Hypothesen hin: Morris und Hartmann beschrieben es als zystische Dilatation der Tubuli während der regulären Nierenembryogenese, und betonten, daß die Persistenz dieser zystischen Dilatation bis ins spätere Leben verantwortlich sei für die Entwicklung polyzystischer Nieren. Osathanoudh und Potter folgerten aus mikroskopischen Studien, daß die medullär-spongiöse Niere am wahrscheinlichsten verschuldet wird durch eine Hyperplasie der Sammeltubuli in den medullären Pyramiden. Diese Tubuli stammen aus der Teilung des Ureterganges, der sich schon in der 5. Woche der Embryonalentwicklung aus dem unteren mesonephrogenen Ductus gebildet hat.

Das für das Kindesalter spezifische Hepatoblastom, oft als "Analogon zum Wilms' Tumor" herausgestellt, wird von den meisten Autoren ebenfalls als typisch embryonale Mischgeschwulst hingestellt, jedoch bestehen auch hier verschiedene histogenetische Vorstellungen darüber (114). Beweiskraft für seine kongenitale Natur haben - abgesehen von einem Alter meistens unter zwei Lebensjahren - die vorhandenen Überreste des Embryonalgewebes, also dem indifferenten Mesenchym angehörigen Gewebes und von gallengangartigem Gewebe innerhalb der Geschwulst (114). Pfister et al. (106) schrieben 1975, daß das Hepatoblastom sich im Laufe des intrauterinen Lebens entwickelt. Dabei seien embryonale Tumoren generell zugleich beides, nämlich Neoplasmen und Mißbildungen; beide würden entstehen während des eigentlichen Bildungsprozesses der einbezogenen Gewebe. Nach Jshak und Glunz (60) begünstigen die embryonalen epithelialen Areale, das primitive Mesenchym und seine Derivate ebenso wie die hämatopoetische Aktivität, die man in epithelialen und auch in gemischten Abarten gesehen hat, die Bildung eines Hepatoblastoms

während der intrauterinen Entwicklung. Diese Autoren schilderten auch den Fall eines 2 1/2jährigen Buben mit einem Lebertumor, der zweifellos Elemente aus allen drei Keimschichten, einschließlich des Ektoderms enthielt; bemerkenswert waren aber Areale innerhalb des eigentlichen Lebertumors, die von einem gemischten Hepatoblastom nicht zu unterscheiden waren. Weil das Ektoderm an der Leberbildung nicht beteiligt ist, wurde dieser Fall eher als ein echtes Teratom als ein Hepatoblastom gedeutet. Jedoch hielt man es für möglich, daß Tumoren von tridermaler, didermaler und unidermaler Abstammung sich entwickeln können, abhängig vom Alter der Schwangerschaft, in dem der intrauterine schädigende Insult auftritt. Somit wird, bei sehr frühem Einsetzen des teratogenen oder onkogenen Ereignisses, ein echtes tridermales Teratom in der Leber gebildet. Bei einer späteren Störung im intrauterinen Leben können die gemischten Hepatoblastome mit squamösen Foki, bei einer noch späteren Schädigung die Hepatoblastome mit rhabdomyoblastischen Elementen, bei folgenden Insulten Hepatoblastome mit primitivem Mesenchym, hämatopoetischem Foki, Osteoid und Knorpel entstehen. Wenn der Einfluß sich aber erst zu einem Zeitpunkt auswirkt, wo sich das Mesenchym schon nach normalen Richtlinien differenziert hat, entsteht das epitheliale Hepatoblastom.

Wie für Wilms' Tumor und Hepatoblastom gibt es auch für die Nebennieren pathologische Anhaltspunkte, daß einige Nebennierenrinden-Neoplasmen embryonale Ursprünge haben (36). Bestimmte Charakteristika in der Histologie dieses Tumortyps machen die Theorie zugkräftig, daß er aus der Entwicklung und Persistenz von für die perinatale Periode anomalen Zellen entspringt (49). Diese bestehen in sog. "Zytomegaliezellen", das sind riesige isolierte Epithelzell-Formen. Solche zytomegale Veränderungen fanden Sherman et al. (123) bei einem Baby mit kongenitalem metastasierendem Nebennierenrindenkarzinom. Die erste Beobachtung von zytomegalen Zellen in der Nebenniere stammen von Craig und Landing (22). Sie sahen diese Zytomegaliezellen ab dem zweiten Schwangerschaftsmonat in der fetalen

Nebennierenrinde bei Feten und Neugeborenen bis zum Alter von zwei Monaten. Pathologische Bedeutung bekommen sie erst dann, wenn sie sich nicht bis zum zweiten Lebensmonat vollständig zusammen mit der fetalen Nebennierenrinde zurückgebildet haben, wie es üblicherweise geschieht. Craig und Landing (22) sowie Potter (107) betonten, daß die zytomegalen oder anaplastischen Zellen kein degeneratives Phänomen repräsentierten, daß sie aber zur Regeneration fähig seien und auf diesem Wege durch Proliferation in manchen Fällen ein virilisierendes Nebennierenrindenkarzinom verursachen könnten. Nochmals muß herausgestellt werden, daß für diese Zytomegaliezellen keinerlei Zusammenhänge mit dem Zytomegalievirus und den durch diesen hervorgerufenen Veränderungen besitzt.

Wilms' Tumor, Nebennierenrindenkarzinom und Hepatoblastom sind nicht nur wegen ihres embryonalen Ursprungs untereinander verwandt, sondern auch durch ihre Beziehung zu Störungen der Wachstumsregulation, die ebenfalls schon embryonal vorhanden ist. Diese Regulationsstörung drückt sich aus in kongenitaler Hemihypertrophie, Hamartomen und dem viszeralen Zytomegalie-Syndrom. Kongenitale Hemihypertrophie bedeutet eine embryonale mesenchymale Dysgenese (7,67). Grundlegendes für ihr Verständnis hat Gesell schon 1921 bzw. 1927 (44) erkannt: Sie stellt gewissermaßen eine partielle Abweichung vom normalen Wachstumsprozeß dar, eine Gleichgewichtsstörung des normalen Prozesses der symmetrischen Zellteilung, der alle bilateralen Körperstrukturen unterliegen. Die Tendenz zu bilateraler Äquivalenz, zu Symmetrie oder Spiegelbildung ist eines der fundamentalen biologischen Gesetze. Von diesem Standpunkt aus kann jedes bilaterale Individuum morphologisch fast als ein Paar von Zwillingen angesehen werden. Anstatt einer vollkommen symmetrischen Zellteilung ("twinning") des ganzen Körpers erfolgt sehr früh in der Entwicklung bei partiellem Riesenwuchs eine symmetrische Zellteilung von verschiedenen Teilen oder nur von einem Teil. Diese "Ungenauigkeit" im natürlichen Prozeß einer entwicklungsbedingten Duplizität (44) bei der Hemihypertrophie definierte Gesell als einen milden unilateralen Gigantismus

einer Person, deren kleinere somatische Hälfte normal ist. Die Schädigung oder irgendein abnormaler Stimulus für eine Hälfte auf das Soma muß früh im Embryonal-Dasein stattfinden. Ward und Lerner (133) gaben die Vorstellung wieder, daß kongenitale Hemihypertrophie eine physiologische Isolation von äquivalenten Teilen des Blastoderms darstellt. Sie setzten voraus, daß eine Seite der zwei bilateralen embryonalen Anlagen zu einer Ungleichmäßigkeit neigt, sodaß zuerst eine physiologische Selbständigkeit und später eine wirkliche physische Änderung offenbar wird. Eine histologische Studie hat gezeigt, daß sich kongenitale Hemihypertrophie eher auf zelluläre Hyperplasie bezieht als auf individuelle zelluläre Hypertrophie (66).

Für die mit kongenitaler Hemihypertrophie assoziierten angeborenen Anomalien gibt es gleichfalls keine naheliegende sichere Lösung. Die zufriedenstellendste Erklärung besteht in der Annahme, daß auch hier die Theorie der Gleichgewichtsstörung der normalen, symmetrischen Zellteilung realisiert wird (133). Auch Fischer-Wasels, zitiert in (114), ordnet die kongenitale Hemihypertrophie als "makroskopische Mißbildung per excessum" den "mikroskopischen Gewebsmißbildungen" (wie z.B. Fehlbildungen, Hamartome und schließlich Hypertrophie und Hyperplasie) als verwandt zu.

Hinsichtlich der embryonalen Tumoren zitierte Björklund (7) Nicholson, der einen solchen Tumor selbst als fehlgebildetes Organ anschaute. Fu Y et al. (40) sagten aus, daß fetale Hamartome als wahre neoplastische Prozesse wegen Mangel an Differenzierung bzw. wegen Entdifferenzierung anzusehen seien. Nach Roth (114) handelt es sich bei den Mißbildungen nicht nur um eine quantitative, sondern um eine teils mit hyperplastischen, teils mit dystrophischen Vorgängen einhergehende Wachstumsstörung. Bei den Syndromen aus Hemihypertrophie und Geburtsfehlern besteht also eine quantitative und qualitative Störung des Wuchses, was Wieland veranlaßt hat, von einer "dystrophischen" Form des partiellen Riesenwuchses zu sprechen (Zitat bei Roth).

Durch die Kombination progressiver Wachstumsvorgänge mit Erscheinungen dystrophischer Natur bestehen nach der Überzeugung von Roth (114) enge Beziehungen zum embryonalen Geschwulstwachstum, bei dem Progredienz und regressive Veränderungen in ständigem Wechsel miteinander gekoppelt sind. Der Autor bezieht sich auf Schwalbe, der in der kongenitalen Hemihypertrophie eine Verbindung der Mißbildungslehre mit den Geschwülsten als gegeben sieht. Schwalbes Vorstellung von den Zusammenhängen zwischen allgemeinem Riesenwuchs und seinen Abstufungen, halbseitigem und partiellem Riesenwuchs, geht bis zur Hypertrophie, die er als elementarste Form des Riesenwuchses von Zellen als einfache "Mißbildung" versteht. Pick, den Roth ebenfalls nennt, wandte dagegen ein, daß diese reine Zellhypertrophie nur dann in diesem Sinne gewertet werden dürfe, wenn sie idiopathischen Ursprungs und nicht irgendwie sekundär bedingt sei. Roth wiederum glaubte, daß der Riesenwuchs - als idiopathische Hypertrophie eingeschätzt - nicht dem Wachstumsprozeß als solchem gerecht werde. Andererseits aber müßten aufgrund der histologischen Untersuchungsergebnisse zwischen den embryonalen Tumoren und hemihypertrophischen Erscheinungen weitgehende Analogien und enge Beziehungen bestehen. Im Unterschied zum Malignom ordne sich die Hemihypertrophie dem regenerativen metabolischen Bauplan des Organismus unter; die makroskopischen Mißbildungen würden zumindest chemisch mitfunktionieren. So bestünde also ein fließender Übergang vom malignen Wachstum zur Hemihypertrophie und umgekehrt. Es handle sich um durchaus verwandte Wachstumsüberschüsse, deren formale und kausale Genese beim selben Individuum höchstwahrscheinlich die gleichen Grundlagen hat. Die Stellung der verschiedenen entwicklungsbedingten Wachstumsexzesse geben zwei Schemata (93 und 106) (Anlagen 11 und 12) wieder.

IV.1.4 Prädisposition für Neoplasien bei vorbestehenden Fehlbildungen und Anomalien

Die Anzahl der Fälle, in denen Neugeborene mit kongenitaler Hemihypertrophie bereits bei der Geburt einen Tumor in Niere, Nebennieren und Leber aufweisen oder einen solchen noch in den ersten Lebensjahren entwickeln, ist signifikant. Kongenitale Hemihypertrophie stellt selbst eine embryonale Fehlentwicklung dar und ist praktisch ausnahmslos, wenn auch in variablem Ausmaß, mit anderen Geburtsfehlern assoziiert. Hierzu gehört auch das Beckwith-Wiedemann-Syndrom, in dem viele verschiedene Mißbildungen und hyperplastische Viszeromegalie der Niere, Nebenniere und Leber sich kombinieren. Kinder mit dem Beckwith-Wiedemann-Syndrom leiden übermäßig oft auch an kongenitaler Hemihypertrophie und entwickeln in ungewöhnlichem Ausmaß an denselben Organen, die von der hyperplastischen Viszeromegalie einbezogen sind, maligne embryonale Tumoren der Nieren, Nebennieren und der Leber. Beide, das Hemihypertrophie-Syndrom und das Beckwith-Wiedemann-Syndrom, beherbergen für Neugeborene Gefahr, später im Leben einen Wilms' Tumor, ein Nebennierenrindenzarzinom oder ein Hepatoblastom zu entwickeln. Folglich stellt sich die Frage, ob derartige vorbestehende Mißbildungen und Anomalien ein über die Norm erhöhtes Krebsrisiko für die Kinder bedeuten (16,29,129). Da die Tumoren lediglich Niere, Nebenniere und Leber befallen, kann die Neoplasie-Gefahr eingegrenzt werden auf die intraabdominellen Organe (29). Als weitere kongenitale Entwicklungsanomalie zieht auch die angeborene nicht-familiäre Aniridie in signifikanter Anzahl Wilms' Tumor nach sich, birgt aber ebenfalls eine hohe Wahrscheinlichkeit für Krebsentwicklung (16,132) in sich.

Die für den Wilms' Tumor erarbeiteten Erklärungsversuche sind prinzipiell als Modelle auch für das primäre Leberkarzinom und, wenigstens hinsichtlich des Alters bei der Diagnosestellung, auch auf das Nebennierenrindenzarzinom beim Kind anzuwenden (93). Fraumeni und Kollegen (35) können sich - wenn nicht ein einzelner Einfluß kongenitale Hemihypertrophie und Wilms' Tu-

mor zugleich verursacht oder jede der beiden Läsionen von einem anderen Faktor ausgelöst wird - nachstehenden Mechanismus vorstellen: Hemihypertrophie selbst als angeborene Mißbildung könnte für eine Tumorbildung prädisponieren. Die kongenitale Hemihypertrophie tritt also nicht nur in den äußeren Körperstrukturen wie Rumpf, Extremitäten und Gesicht auf, sie beteiligt auch die Körperorgane selbst zweifach: einerseits in Form von hyperplastischer Viszeromegalie, andererseits durch para-neoplastische embryonale Anlagen in diesen "hemihypertrophierten" Organen. Insofern kann man verstehen, daß man anstatt auf einen Wilms' Tumor bei der Hemihypertrophie oft auf einfache Nierendysplasien treffen kann wie Nephromegalie und Hufeisenniere (113). Ein teratogener Stimulus kann also auch onkogen wirken, je nach dem Zeitpunkt der intrauterinen Entwicklung, zu dem er exakt auf das Entwicklungsprodukt einwirkt. Dabei muß er nicht notgedrungen lateralisieren bezüglich der von der Hemihypertrophie betroffenen Seite.

Die Hypothese, daß bestimmte teratogene Einflüsse nicht nur für Mißbildungen verantwortlich sind, sondern auch Tumorformationen induzieren und verstärken, die sich mit Vorliebe im Urogenitaltrakt manifestieren (92), erfährt Stützen durch die Untersuchungen von Bjelke, Björklund, Benson, Cox, Fontana, Jagasia, Miller, Schaeffer und Schweinsguth. Schon Roth hat im Jahre 1938 vertreten, daß embryonale abdominelle Neoplasmen ohne Zweifel zwei koordinierte und nicht subordinierte Wachstumsstörungen in demselben Organismus seien. Er deutete es als erneuten Beweis für die Theorie, daß sich Geschwulstanlagen aus Embryonalzellen auf der Basis von primären Gewebsmißbildungen herleiten. Andererseits setzen aber der Geschwulstbildungsprozeß wie das Geschwulstwachstum als Ausdruck einer idio-pathischen Disposition zu Wachstumsstörungen eine gewisse Gesamtkonstitution bzw. Gesamtorganismus voraus (114). Miller (90) faßte bei allen Kindern mit einer Hemihypertrophie eine "hyperplastisch-neoplastische Diathese" ins Auge, die in ihrer Expression sich ganz variabel verhält. Die Gefahr, daß kongenitale Hemihypertrophie ein Nebennierenrindenkarzinom begünstigt, besteht relativ weit ins Kindesalter hinein (106).

Manche Autoren sind überzeugt, daß die zytomegalen Zellen, die auffallend häufig in der Nebennierenrinde von Kleinkindern mit Hemihypertrophie aufzufinden sind, in einem kleinen Prozentsatz von Fällen "Präkusoren" für ein virilisierendes Nebennierenrindenkarzinom in der Kindheit darstellen (123). Ebenso könnte es passieren, daß eine bei Hemihypertrophie und Beckwith-Wiedemann-Syndrom im Rahmen von Viszeromegalie übliche prolongierte Nebennierenrinden-Hyperplasie eine Nebennierenrindenkarzinom-Bildung zur Folge haben kann (55). Fraumeni und Miller (36) überlegten folgendes: Nebennieren-Agenesie, als mit Hemihypertrophie verbundener Fehlbildung, könnte eine kompensatorische funktionelle Hyperplasie der kontralateralen Nebenniere hervorrufen; letztere könnte auf den chronischen Reizzustand mit einem malignen Prozeß antworten. Als realistisch nahmen sie jedoch an, daß der Irrtum in der Embryonalentwicklung, der für die Nebennieren-Agenesie verantwortlich ist, auch einen Nebennieren-Tumor produziert. Bereits 1949 sah Sachs (116) in der kongenitalen Hemihypertrophie ein "onkogenes Potential" ruhen: Hinter dieser Läsion vermutete er eine erhöhte Teilungsbereitschaft bzw. eine verminderte Reizschwelle für diese. Naheliegend hierzu, und gefördert durch die chronischen Reizverhältnisse, erschien diesem Autor dann eine Neigung zu somatischer Mutation, die schließlich einen bösartigen Wilms' Tumor hervorbringen könne. Analog hätte man sich eine Entartungsbereitschaft von kongenitalen Hamartomen wie Gefäß- und Pigmentnaevi vorzustellen, die z.B. bei den neurokutanen Syndromen bekannt ist (93,116,117). Daß aber kongenitale Hemihypertrophie auch für benigne embryonale Tumoren prädisponieren kann, zeigen benigne dysplastische Nierenerkrankungen (126). Pfister et al. (106) bezeichneten die medullär-spongiöse Niere - uni- oder bilateral - als die anscheinend zuletzt zu Tage tretende nicht-maligne abdominelle Tumorform bei Hemihypertrophie. Eine Prädisposition für Krebserkrankungen bei Geburtsfehlern kann man erst dann sicher nachweisen, wenn mehr kleine Kinder länger ihre Läsionen überleben. Denn ein Teil dieser Kinder hätte vermutlich maligne Neoplasmen in späteren Kinderjahren entwickeln können (105).

Abschließend bleibt zu sagen, daß die kongenitale Hemihypertrophie keineswegs eine alles in allem benigne Abweichung vom normalen Entwicklungsprozeß manifestiert (44), sondern vielmehr lebenslänglich mit einer Neigung für Krebsentwicklung droht.

IV.2 Falsches statistisches Bild über die Häufigkeit der besprochenen Syndrome infolge Unbekanntheit und ungenügender Beobachtung

Mit dem in unserer Universitätsklinik beobachteten Kind ist ein neues Krankheitsbild zum zweiten Mal geschildert worden. Zum Verständnis dieses Syndroms haben wir uns der Erkenntnisse über andere, ähnlich gelagerte pädiatrische Syndrome bedient. Trotz allem gegenwärtigen Wissen bleibt manches diesbezüglich ungeklärt. Einen gewissen Anteil daran hat auch ein mehr äußerlicher Faktor: Das statistische Bild über die Häufigkeit der embryonalen Neoplasmen der Niere, Nebenniere und Leber, die sich mit kongenitaler Hemihypertrophie und anderen Anomalien zu sog. Syndromen kombinieren, ist noch relativ unzuverlässig. Die Schuld daran muß der bis vor kurzem noch bestehenden Unbekanntheit und ungenügender Beobachtung angelastet werden.

Das Vorkommen von Hemihypertrophie ist zahlenmäßig nicht exakt zu belegen, weil eine gewisse Asymmetrie eines jeden Individuums schon immer als Normalbefund und nur eine grobe Asymmetrie als abnormal galt (106). Wenn die Hemihypertrophie also nicht schon von weitem ins Auge sprang, wurde ihr früher meist keine Beachtung geschenkt (35), und dies um so mehr, als ihr bis vor einigen Jahren (118) kein besonderer Krankheitswert beigemessen wurde. Dies änderte sich erst, als man erkannt hatte, daß die kongenitale Hemihypertrophie signifikant mit anderen Anomalien und u.a. den drei malignen Kindheitstumoren, nämlich Wilms' Tumor, Nebennierenrindenkarzinom und Hepatoblastom, verbunden war. Nach den ersten Fallbeschreibungen bestand erhöhte Aufmerksamkeit für die Hemihypertrophie (34) und

auch die Disproportion der Fallberichte, die beispielsweise über das Beckwith-Wiedemann-Syndrom vor und nach 1964 publiziert wurden (29), erklärt sich so. Zusätzliche Berichte über Fälle von Beckwith-Wiedemann-Syndrom könnte man sicher unter Veröffentlichungen über die wichtigsten Einzelmerkmale dieses Syndroms finden. Die Frequenz von kongenitaler Hemihypertrophie wurde früher insbesondere auch falsch positiv verfälscht, weil man nicht selten Asymmetrien als "total" (echte) angesehen hat, bei denen nicht alle vier Gewebssysteme einbezogen waren (69). Ebenso existieren über sonstige assoziierte Mißbildungen keine verbindlichen Zahlen, weil viele von ihnen sich klinisch stumm verhalten (90) und so nicht gemeldet werden. Auch die Sicherstellung einer eventuellen Viszeromegalie bei kongenitaler Hemihypertrophie ist selten gewährleistet, da bei fehlenden assoziierten Malignomen diese Organe selten untersucht werden (106) und Hemihypertrophie an sich keine letale Affektion ist, weswegen sie nur in Ausnahmefällen zur Obduktion kommt (114). Die Zahlen für Frequenz und Überlebensquote von Wilms' Tumor entsprechen ebenfalls nicht den tatsächlichen Gegebenheiten, weil einerseits Verwechslungen gerade in der Säuglingszeit mit dem relativ benignen "mesoblastischen Nephrom" passieren und andererseits ständig sich ändernde therapeutische Methoden keine kontinuierliche Beurteilung erlauben (11,76,125). Über den Anteil der bilateralen Tumoren bei Wilms' Tumor bestehen wiederum keine einwandfreien Vorstellungen. Manche Autoren sehen den zweiten Wilms' Tumor als Metastase, andere erkennen ihn als selbständigen Primärtumor an (18,108). Die Statistik wird überdies beeinflusst durch insuffiziente Dokumentation von die Syndrome begleitenden Mißbildungen (103,140) und erhebliche Unterschiede in Berechnungsform und Berechnungsgrundlagen (125). Infolge des "Fehlers der kleinen Zahl" darf man auch nur bedingt Rückschlüsse bezüglich der einzelnen Syndrome ziehen (110,125). Zu berücksichtigen ist auch, daß sich so seltene Erkrankungen wie unser eigener Fall in großen speziellen Institutionen mit einem weiten Einzugsgebiet zentrieren, wodurch leicht zu hohes Vorkommen angenommen wird (6,75). Trotz alledem lassen sich

eine Reihe von bemerkenswerten Tatsachen feststellen, beispielsweise die im Laufe der Zeit bei Wilms' Tumor erreichten verbesserten Heilungsraten.

IV.3 Orientierungsrahmen und Schlußfolgerungen für den Fortschritt der Wissenschaft, Präventive und Therapie

Die Bemühungen, ein möglichst eingehendes Verständnis des Syndroms "kongenitale Hemihypertrophie, Wilms' Tumor und Nephrenrindenzellkarzinom mit anderen Fehlbildungen" zu erreichen, sind freilich nicht allein von rein akademischem Interesse. Sie geben vielmehr einen gewissen Orientierungsrahmen ab und erlauben wichtige Schlußfolgerungen für den Fortschritt der Medizin hinsichtlich Präventive und Therapie bei einem so gelagerten Syndrom.

Die Theorien, die laufend berichtet werden, beruhen auf einem noch sehr unsicheren Boden. Man braucht noch größere Patientengruppen, um verschiedene Assoziationen zu erklären. Jedoch ist die derzeit verfügbare Information schon von großem Nutzen. Die Untersuchung von "Risikokindern" aufgrund von Mißbildungen wird künftig die einzigartige Gelegenheit bieten, den präembryonalen Status dieses embryonalen Neoplasmas zu studieren. Die Nachkommenschaft von überlebenden Patienten mit Syndromen aus Embryonaltumoren und Geburtsfehlern wird es weiter ermöglichen, ätiologische Agentien für Onko- und Teratogenese zu identifizieren. So könnte dann unser Wissen um den Mechanismus der Wachstumsregulierung von normalen und pathologischen Zellen erweitert werden (53). Seitdem man um die Bedeutung von kongenitaler Hemihypertrophie (42), Aniridie - v.a. wenn sie sporadisch oder mit assoziierten Anomalien auftritt - (37,145), bestimmten Geburtsfehlern (33,124) und vom Beckwith-Wiedemann-Syndrom (85,139) weiß, kann man sie sich im Kampf gegen die Erkrankung zunutzemachen. Als "Risikofaktoren" müssen sie jeden Pädiater zu besonders gründlicher Untersuchung der betrof-

fenen Kinder hinsichtlich eines eventuellen Tumors in Niere, Nebenniere und Leber veranlassen. Weil gerade der Wilms' Tumor überwiegend keine spezifische, sondern bestenfalls eine allgemeine Symptomatik bietet, und diese obendrein meist erst in einem fortgeschrittenen Stadium (62,71), sind die warnenden Fehlbildungen als hilfreiche "Marker" willkommen (124). Gefährdete Kinder sollten also präventiv von einem Kinderarzt in regelmäßigen, kurzen Abständen kontrolliert werden, mit Schwerpunkt auf abdomineller Palpation und intravenösem Pyelogramm (66). Neugeborene mit Anzeichen für ein Exomphalos-Makroglossie-Gigantismus-Syndrom sollten während der Kinderzeit wegen Neoplasien beobachtet, ebenso aber sofort nach der Geburt im Hinblick auf die bei diesem Syndrom recht typischen Hypoglykämien kontrolliert werden, die zerebrale Schäden nach sich ziehen können (56,85,139). Auch Geschwister von Kindern, die in einem sehr frühen Alter bereits einen Wilms' Tumor oder einen bilateralen Wilms' Tumor entwickeln, sollten besonders oft und achtsam untersucht werden, da für sie die Gefahr einer familiär-hereditären Form dieses Neoplasmas besteht (17). Die Vorsorge ist bereits ein sehr wichtiger Teil der eigentlichen Therapie: Je früher ein Tumor erkannt wird, umso leichter kann man gegen ihn ankommen. Aber auch die Therapie selbst hat sich im Laufe der letzten Jahre entscheidend verbessert, wie die guten Überlebensstatistiken zeigen. Ermöglicht wurden die hervorragenden Ergebnisse insbesondere durch die Einführung der Zytostatika. Inwieweit freilich diese die Metastasierung und den Todeszeitpunkt nur verzögern, aber keine endgültige Heilung herbeiführen, kann man heute noch nicht genau sagen (141). Chemotherapie und Strahlentherapie, beides wirksame Mittel gegen Wilms' Tumor, haben aber auch viele und schwere Nebenwirkungen. Insofern ist ein auf das jeweilige Individuum **"maßgeschneidertes"** therapeutisches Konzept optimal (91). Es bedeutet eine **"Präventive"** auch im Sinn von bestmöglicher **"Verhütung der Folge- und Spätzustände durch Behandlung"** (47). Zu den letzteren gehören Skoliose mit resultierenden orthopädischen Problemen, Strahlenenteritis, Schädigung von Gonaden, **Knochenmark** und **kontralateraler Niere, Knochen-**

sarkome und Leukämie bis hin zu Todesfällen (1, 47, 125, 127, 144). Das Ziel muß immer sein, Mittel von dem therapeutischen Verfahren auszuschließen, die vermutlich zu mehr Komplikationen führen als das Malignom selbst, ohne daß sie die Chancen seiner Ausrottung verbessern (91). Andererseits müssen aber nicht selten unangenehme Nebeneffekte in Kauf genommen werden.

V. Zusammenfassung

Es wird der Kasus eines Knaben geschildert, der mit kongenitaler rechtsseitiger Hemihypertrophie auf die Welt gekommen war und im Alter von drei Jahren eine Pubertas praecox entwickelte. Bei der entsprechenden Diagnostik entdeckte man als deren Ursache ein hormonell aktives Karzinom der rechten Nebennierenrinde und auch einen Wilms' Tumor in der linken Niere; beide Malignome ließen sich histologisch bestätigen. Als weitere entwicklungsbedingte Anomalien wies das Kind angedeutete "Schwimmhäute" zwischen den Fingern beider Hände und ausgeprägte Lentigenes auf. Sieben Jahre nach operativer Resektion der beiden embryonalen Tumoren, postoperativer Bestrahlung und Zytostatika-Gabe ist der kleine Patient von seiten der Niere und Nebenniere vollkommen erscheinungsfrei und bietet keine Hinweise für Fernmetastasen. Die angeborene Hemihypertrophie besteht jedoch in ausgeprägtem Maße fort, wenngleich sie nicht mehr zuzunehmen scheint. Dieser Kasus nimmt eine Sonderstellung innerhalb der pädiatrischen Krankheitsbilder ein, weil er als neues "Syndrom" gelten dürfte, das eine Assoziation von kongenitaler Hemihypertrophie mit Wilms' Tumor, Nebennierenrindenkarzinom mit Pubertas praecox und (geringgradig) ausgeprägten weiteren Fehlbildungen repräsentiert.

In der Literatur sind ähnliche "Syndrome" beschrieben worden, die die einzelnen Anomalien unseres Falles in andersartigen

Kombinationen aufweisen. Als gemeinsame Grundlage darf man eine durch teratogene und ontogene Insulte ausgelöste Störung der Embryonalentwicklung annehmen, die einerseits zu Störungen der Wachstumsregulation und Fehlbildungen, andererseits zu Neoplasmen im Säuglings- und Kindesalter führen. Die angeborene Hemihypertrophie kommt bei den üblichen embryonalen Abdominalgeschwülsten in folgender Häufigkeit vor:

- 1:31 bei Nebennierenrindenkarzinom oder
Nebennierenrinden-Adenom (36)
- 1:32 bei Wilms' Tumor (35) und
- 1:35 bei Hepatoblastom (60).

VI. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Bachmann, K.D., Kröll, W.: Der Wilms' Tumor im ersten Lebensjahr. Dtsch. med. Wschr. 50: 2598-2602, 1969
- (2) Balci, S., Say, B.: Wilms' Tumor and Congenital Malformations. Türk. J. Pediatr. 11 (4): 146-155, Ankara 1969
- (3) Beckwith, J.B., Wang, C., Damell, G.N., Gwinn, J.L.: Hyperplastic fetal visceromegaly of the adrenal fetal cortex, postnatal somatic gigantism, and other abnormalities: newly recognized syndrome. Presented at the annual meeting of the American Pediatric Society, Seattle, June 16-18, Washington
- (4) Beckwith, J.B.: Persönliche Mitteilung an Wiedemann, H.-R., zitiert in (137), 1965
- (5) Benson, P.F., Vulliamy, D.G., Taubman, J.O.: Congenital Hemihypertrophy and Malignancy. Lancet 1: 468-469, 1963
- (6) Bjelke, E.: Malignant Neoplasms of the Kidney in Children. Cancer 17: 319-321, Philadelphia 1964
- (7) Björklund, S.I.: Hemihypertrophy and Wilms's Tumour. Acta Paediatrica 44: 287-292, Stockholm, May 1955
- (8) Bogdan, R., Taylor, D.E., Mostofy, F.K.: Leiomyomatous Hamartoma of the Kidney. Cancer 31: 462-467, 1973
- (9) Bolande, R.P., Brough, A.J., Izant, R.J.: Congenital Mesoplastic Nephroma of Infancy. A Report of Eight Cases and the Relationship to Wilms' Tumor. Pediatrics 40: 272-278, 1967
- (10) Bolande, R.P.: Letter: Congenital Mesoplastic Nephroma. Arch. Pathol. 98 (5): 357, Nov. 1974
- (11) Bolande, R.P.: Benignity of Neonatal Tumors and Concept of Cancer Repression in Early Life. Am J. Dis. Child.: 122: 12-14, 1971
- (12) Bolande, R.P.: Congenital and Infantile Neoplasia of the Kidney. Lancet 2: 1497-1499, Dec. 21, 1974
- (13) Bond, J.V.: Bilateral Wilms' Tumor. Age at Diagnosis, Associated Congenital Anomalies, and Possible Pattern of Inheritance. Lancet (2) (7933): 482-484, Sept. 13, 1975
- (14) Borit, A., Kosek, J.: Cytomegaly of the Adrenal Cortex: Electron Microscopy in Beckwith's Syndrome. Arch. Pathol. 88: 58-64, Palo Alto, Kalifornien 1969

- (15) Bove, K.E., Koffler, H., McAdams, A.J.: Nodular Renal Plasmoma. *Cancer* 24: 323-332, 1969
- (16) Boxer, L.A., Smith, D.L.: Wilms' Tumor Prior to Onset of Hemihypertrophy. *Am. J. Dis. Child.* 120: 564-565, Dec. 1970
- (17) Brown, W., Puranik, S.R., Altman, D.H., Hardin, H.C.: Wilms' Tumor in Three Successive Generations. *Surgery* 72 (5): 756-761, St. Louis Nov. 1972
- (18) Cochran, W., Frogatt, P.: Bilateral Nephroblastoma in Two Sisters. *J. Urol.* 97: 216-220, Baltimore Feb. 1967
- (19) Cohen, M., Gorlin, R.J., Feingold, M., Bensen, R.W.: The Beckwith-Wiedemann-Syndrome, Seven New Cases. *Am. J. Dis., Child.* 122: 515-519, 1971
- (20) Cohen, S.J.: Nephroblastoma in Association with Congenital Aniridia. 1971 Meeting of the I.S.P.O., Mainz 1971
- (21) Copple, P.J., Duncan III, W.Y.: Picture of the Month: Congenital Hemihypertrophy and Adrenal Carcinoma. *Am J. Dis. Child.* 111: 419, 1966
- (22) Craig, J.M., Landing, B.H.: Anaplastic Cells of Fetal Adrenal Cortex. *Am. J. Clin. Path.* 21: 940-949, 1951
- (23) Crocker, J.F.S., Vernier, R.L.: Congenital Nephroma of Infancy: Induction of Renal Structures By Organ Culture. *J. Pediatr.* 80: 69-73, 1972
- (24) Currie, D.P., Daly, J.T., Glines, J.H., Anderson, E.E.: Wilms' Tumor: A Clinical Pathological Correlation. *J. Urol.* 109: 495-500, March 1973
- (25) DiGeorge, A.M., Harley, R.D.: The Association of Aniridia, Wilms' Tumor and Genital Abnormalities. *Arch. Ophthalmol.* 75: 796-798, June 1966
- (26) DiPaolo, J.A., Kotin, P.: Teratogenesis-Onogenesis: a Study of Possible Relationships. *Arch. Pathol.* 81: 3-23, Jan. 1966
- (27) Eaton, A.P., Maurer, W.F.: The Beckwith-Wiedemann Syndrome. *Am. J. Dis. Child.* 122: 520-525, Dec. 1971
- (28) Eisenberg, R.L., Pfister, R.C.: Medullary Sponge Kidney Associated with Congenital Hemihypertrophy (Asymmetry). 116: 4, Dec. 1972
- (29) Filippi, G., McKusick, V.A.: The Beckwith-Wiedemann Syndrome (The Exomphalos-Macroglossia-Gigantism Syndrome) Report of Two Cases and Review of the Literature. *Medicine* 49 (4): 279-298, Baltimore 1970

- (30) Finesilver, B., Rosow, H.M.: Total Hemiatrophy. J.A.M.A. 110: 366, 1938
- (31) Fitzgerald, W.L., Hardin, H.C.: Bilateral Wilms' Tumor in a Wilms' Tumor Family. J. Urol. 73: 468, 1955
- (32) Flanagan, J.C., DiGeorge, A.M.: Sporadic Aniridia and Wilms' Tumor. Am. J. Ophthalm. 67: 558-561, 1969
- (33) Fontana, V.J., Ferrara, A., Perciaccante, R.: Wilms' Tumor and Associated Anomalies. A. J. Dis. Child. 109: 459-461, May 1965
- (34) Fraser, G.C.: Renal Neoplasm in the Newborn Infant. Brit. J. Urol. 509-511, 1967
- (35) Fraumeni, J.F., Geiser, C.F., Manning, M.D.: Wilms' Tumor and Congenital Hemihypertrophy: Report of Five New Cases and Review of Literature. Pediatrics 40 (5): 886-899, Nov. 1967
- (36) Fraumeni, J.F., Miller, R.W.: Adrenocortical Neoplasms with Hemihypertrophy, Brain Tumors and Other Disorders. J. Pediatr. 70: 129-138, Jan. 1967
- (37) Fraumeni, J.F., Glass, A.G.: Wilms' Tumor and Congenital Aniridia. J. Amer. Med. Ass. 206: 825-828, 1968
- (38) Fraumeni, J.F., Miller, R.W., Hill, J.A.: Primary Carcinoma of the Liver in Childhood: An Epidemiologic Study. J. Nat. Cancer Inst. 40: 1087-1099, 1968
- (39) Fraumeni, J.F.: The Aniridia-Wilms' Tumor Syndrome. Birth Defects: Original Article Series 5: 198-201, 1969
- (40) Fu, Y.S., Saul, K.: Congenital Mesoblastic Nephroma and Its Recurrence: An Ultrastructural Observation. Arch. Pathol. 96: 66-70, July 1973
- (41) Gandlin, R.K., Deshmukh, S.S., Waingankar, V.S.: Wilms' Tumor with Aniridia. J. Pediatr. Surg. 5: 571, 1970
- (42) Geiser, C.F., Baez, A., Schindler, A.M., Shih, M.D.: Epithelial Hepatoblastoma Associated with Congenital Hemihypertrophy and Cystathioninuria: Presentation of a Case. Pediatr. 46: 66-73, July 1970.
- (43) Gellis, S.S.: Discussion of Parker, D.A., Skalko, R.D.: Congenital Asymmetry: Report of Ten Cases With Associated Developmental Abnormalities. (In) Gellis, S.S., ed: Year-book of Pediatrics. Year Book: 382-383, Chicago 1971

- (44) Gesell, A.: Hemihypertrophy and Twinning. A Further Study of the Nature of Hemihypertrophy With Report of a New Case. Am. J. Med. Sci. 173: 542-555, Philadelphia 1927
- (45) Gleispach, H., Cerrando, J.J.A., Lucerga, B.B., Hernandez, L.S., Glatzl, J.: Steroidanalyse bei einem 4 1/2-jährigen Knaben mit Pseudopubertas praecox als Folge eines Nebennierenkarzinoms. Pädiatrie und Grenzgebiete 13 (4): 265-269, Berlin 1974
- (46) Glenn, J.F., Rhame, R.C.: Wilms' Tumor, Epidemiological Experience. J. Urol. 85: 911-918, 1961
- (47) Goldschmidt, H., Bachmann, K.D.: Der Wilms' Tumor beim Neugeborenen. Statistik und Ergebnisse von Nachuntersuchungen. Schweiz. Med. Wochenschrift 104: 658-662, 4.5.1974
- (48) Greene, R.J., Gilbert, E.F., Huang, S.W., Horawitz, Sh., Levy, R.L., Herrmann, J.P.R., Hong, R.: Immundeficiency Associated With Exomphalos-Macroglossia-Gigantism Syndrome. J. Pediatr. 82: 814, 1973
- (49) Griscom, N.T.: The Roentgenology of Neonatal Abdominal Masses. Am J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med. 93: 447, 1965
- (50) Gross, R.E., Neuhauser, E.B.D.: Treatment of Mixed Tumors of the Kidney in Childhood. Pediatr. 6: 843-852, 1950
- (51) Grossmann, H., New, M.: Precocious Sexual Development. Roentgenographic Aspects. Am. J. Roentgenol. Radium Ther Much Med. 100: 48-62, May 1967
- (52) Haicken, B.N., Schulman, N.H., Schneider, K.M.: Adrenogenital Carcinoma and Congenital Hemihypertrophy. J. Pediatr. 83: 284-285, Aug. 1973
- (53) Haicken, B.N., Miller, D.R.: Simultaneous occurrence of congenital aniridia, hamartoma and Wilms' Tumor. J. Pediatr. 78: 497-502, 1971
- (54) Hajjar, R.A., Hickey, R.C., Samann, N.A.: Adrenal Cortical Carcinoma. Cancer 35 (2): 549-554, Feb. 1975
- (55) Hamwi, G.J., Serbin, R.A., Krüger, F.A.: Does Adrenocortical Hyperplasia Result in Adrenocortical Carcinoma? New England J. Med. 257: 1153-1157, 1957
- (56) Harris, F., Zachary, R.B.: Exomphalos and Macroglossia. Proc. R. Soc. Med. 62: 805-906, Sept. 1969

- (57) Harrison, A.R., Williams, J.P.: Medullary Sponge Kidney and Congenital Hemihypertrophy. Br. J. Urol. 43: 552-561, Oct. 1971
- (58) Harwood, J., O'Flynn, E.: Specimens from a Case of Rightsided Hemihypertrophy Associated with Pubertas Praecox. Proc. Soc. Med. 28: 837-839, London 1935
- (59) Hutter, A.M., Hayhoe, D.E.: Adrenal Cortical Carcinoma-Clinical Features of 138 Patients. Am. J. Med. 41: 572-580, 1966
- (60) Jshak, K.G., Glunz, P.R.: Hepatoblastoma and Hepatocarcinoma in Infancy and Childhood. Report of 47 Cases. Cancer 20: 396-422, March 1967
- (61) Jagasia, K.H., Thurman, W.G.: Congenital Anomalies of the Kidney in Association with Wilms' Tumor. Pediatr. 35: 338-340, Springfield, Feb. 1965
- (62) Jansen, H.H.: Zur Differentialdiagnose im Kindes- und Jugendalter. Der Urologe 3: 257-266, 1964
- (63) Jereb, B., Sandstedt, B.: Structure and Size Versus Prognosis in Nephroblastoma. Cancer 31: 1473-1481, June 1973
- (64) Juberg, R.C., Martin, E.C., Hundley, J.R.: Familial Occurrence of Wilms's Tumor: Nephroblastoma in One of Monozygous Twins and in Another Sibling. Am J. Hum. Genet 27: 155-164, Baltimore 1975
- (65) Kepler, E.J., Keating, F.R.: Diseases of the Adrenal Glands II. Tumors of the Adrenal Cortex, Diseases of the Adrenal Medulla and allied Disturbances. Archives of Internal Medicine 68: 1010-1036, 1941
- (66) Kirks, D.R., Shackelford, G.D.: Idiopathic Congenital Hemihypertrophy With Associated Ipsilateral Benign Nephromegaly. Pediatric. Radiol. 115: 145-148, April 1975
- (67) Korth-Schulz, S.: Serum Androgens in Normal Prepubertal and Pubertal Children and in Children With Precocious Adrenarche. J. of cl. Endocr. and Metabol. 42: 117-124, 1976
- (68) Kosseff, A.L., Herrmann, J., Gilbert, E.F., Viseskül, Ch., Lubinsky, M., Opitz, J.M.: Studies of Malformation Syndromes of Man XXIX: The Wiedemann-Beckwith Syndrome. Clinical, Genetiv and Pathogenetic Studies of 12 Cases. Europ. J. Pediat. 123: 139-166, 1976

- (69) Kottmeier, H.L.: Über Hemihypertrophia und Hemiatrophia corporis totalis nebst spontaner Extremitätengangrän bei Säuglingen im Anschluß zu einem ungewöhnlichen Fall. Acta Paediat. 20: 530-543, 1937
- (70) Knudson, A.G., Strong, L.C.: Mutation and Cancer: A Model for Wilms' Tumor of the Kidney. J. Nat. Cancer Inst. 48: 313-324, 1972
- (71) Kropp, H., Kornhuber, B.: Bauchtumoren im Kindesalter. Med. Klin. 68: 1181-1186, 14.9.1973
- (72) Langsteiner, Stiefler: Dtsch. Z. Nervenheilkunde 138: 274, 1935
- (73) Leck, I., Record, R.G., McKeown, T., Edwards, J.H.: The Incidence of Malformations in Birmingham, England, 1950-1954. Teratology 1: 263-280, 1968
- (74) Ledlie, E.M., Mynors, L.S., Draper, G.J., Gorbach, P.D.: Natural History and Treatment of Wilms' Tumor: An Analysis of 335 Cases Occuring in England and Wales, 1962-1966. Brit. Med. J. 4: 195-200, 1970
- (75) Leen, R.L.S., Williams, I.G.: Bilateral Wilms' Tumor. Cancer 28: 802-806, Sept. 1971
- (76) Lemerle, J., Tournade, M.F., Marchant, R.G., Flamant, R., Sarrazin, D., Flamant, F.: Wilms' Tumor: Natural History and Prognostic Factors: A Retrospektive Study of 248 Cases Treated at the Institut Gustave-Roussy 1952-1967. Cancer 37 (5): 2557-2566, New York, May 1976
- (77) Lenstrup, E.: Eight Cases of Hemihypertrophy. Acta Paediat. 6: 205-213, Stockholm 1927
- (78) Levy, M., McKinnon, K.J., Dossetor, J.B.: Hemihypertrophy and Medullary Sponge Kidney. Canad. M. A. J. 96: 1322-1326, 1967
- (79) Loridan, L., Senior, B.: Cushing's Syndrome in Infancy. J. Pediatr. 75: 349-359, Sept. 1969
- (80) Lynch, H.T., Green, G.S.: Wilms' Tumor and Congenital Heart Disease. Report of Case and Family. Am. J. Dis. Child. 115: 723-727, 1968
- (81) Mankad, V.N., Miller, D.R.: Bilateral Nephroblastomatosis and Klippel Trenaunay Syndrome. Cancer 33: 1462-1467, May 1974
- (82) Margulis, A.R., Nice, Ch.M., Rigler, L.G.: The Roentgen Findings in Primary Hepatoma in Infants and Children. An Analysis of Eleven Cases. Radiol. 6: 809-816, June 1956

- (83) Marzani, P.C., Cressano, F.S., Pelissero, G.: Cortico-adrenal Tumors. *Cancro* 26 (4): 419-431 (Engl. Abstr.), 1973
- (84) Massimo, L., Scarabicchi, S., Tortorolo, G.: Le Neoplasie Renali Primitive Nell' Infanzia. *Clin. Pediatr.* 42: 991, 1960
- (85) McNamara, T.O., Gooding, C.A., Kaplan, S.L., Clark, R.E.: Exomphalos-Macroglossia-Gigantism (Visceromegaly) Syndrome (The Beckwith-Wiedemann Syndrome). *Am J. Roentgenolog.* 114 (2): 264-267, 1972
- (86) Meckel, J.F.: Über die seitliche Asymmetrie im tierischen Körper. *Anatomische physiologische Beobachtungen und Untersuchungen.* Renger, p. 147, Halle 1822
- (87) Meadows, A.T., Lichtenfeld, J.L., Koop, C.E.: Wilms' Tumor in Three Children of a Woman with Congenital Hemihypertrophy. *N. Engl. J. Med.* 291: 23-24, 4.7.1974
- (88) Meadows A., D'Angio, G.J., Evans, A.E.: Oncogenesis and Other Late Effects of Cancer Treatment in Children: Report of a Single Hospital Study. Presented at a Meeting of the Radiological Society of North America, Chicago, Illinois, Nov. 24-30, 1973
- (89) Merten, D.F., Young, S.S., Bernstein, J.: Wilms' Tumor in Adolescence. *Cancer* 37: 1532-1538, New York, March 1976
- (90) Miller, R.W., Fraumeni, J.F., Manning, M.D.: Association of Wilms's Tumor With Aniridia, Hemihypertrophy and Other Congenital Malformations. *N. Engl. J. Med.* 270: 922-927, Apr. 30, 1964
- (91) Mott, M.G.: Nephroblastoma (Wilms' Tumor). *Brit. J. of Hospital Med.*: 161-182, Feb. 1975
- (92) Mühlbauer, A.: Differentialdiagnose maligner Tumoren der Niere und Nebenniere im Kindesalter. Diss. Erlangen/Nürnberg 1969
- (93) Miller, R.W.: Relation Between Cancer and Congenital Defects: An Epidemiologic Evaluation. *J. Nat. Cancer Inst.* 40 (5): 1079-1085, May 1968
- (94) Miller, R.W.: Environmental Agents in Cancer. *Yale J. Biol. Med.* 37: 487-501, 1965
- (95) Müller, S., Gadner, H., Weber, B., Vogel, M., Riehm, H.: Wilms' Tumor and Adrenocortical Carcinoma With Hemihypertrophy and Hamartomas. *Eur. J. Pediatr.* 127: 219-226, 1978

- (96) Miller, R.W.: Relation Between Cancer and Congenital Defects in Man. New. Engl. J. Med. 275: 87, 1966.
- (97) Neel, J.V.: Study of Major Congenital Defects in Japanese Infants. A. J. Human. Genet. 10: 398-445, 1958.
- (98) Neidhardt, M.: Wilms' Tumor und Aniridie - ein genetisch fixiertes Syndrom? Klin. Pädiatr. 184: 312-317, Stuttgart 1972.
- (99) Novy, S., Wallace, S., Medellin, H., McBride, C.: Angiography Evaluation of Primary Malignant Hepatocellular Tumors in Children. Am. J. Roentgenolog. 120: 353-360, Feb. 1974.
- (100) Orbison, T.J.: Trophic Hemiatrophy, Complete: A Tropho-neurosis. J. Nerv. Ment. Dis. 35: 695, 1908.
- (101) Oppenheimer, E.H.: Adrenal Cytomegaly: Studies By Light and Electron Microscopy. Comparison With the Adrenal in Beckwith's and Virilism Syndromes. Arch. Path. 90: 57-64, 1970.
- (102) Parker, D.A., Skalko, R.G.: Congenital Asymmetry: Report of 10 Cases With Associated Developmental Abnormalities. Pediatr. 44: 584-589, 1969.
- (103) Pendergrass, T.W.: Congenital Anomalies in Children With Wilms' Tumor. A New Survey. Cancer 37 (1): 403-409, Jan. 1976.
- (104) Perlman, M., Levin M., Wittels, B.: Renal Hamartomas and Nephroblastomatosis With Fetal Gigantism.: A Familial Syndrome. J. Pediatr. 83: 414-418, Sept. 1973.
- (105) Perlman, M., Levin, M., Wittels, B.: Syndrome of Fetal Gigantism, Renal Hamartomas and Nephroblastomatosis With Wilms' Tumor. Cancer 35 (4): 1212-1217, New York 1975.
- (106) Pfister, R.C., Weber, A.L., Smith, A.H., Wilkinson, R.H., May, D.A.: Congenital Asymmetry (Hemihypertrophy) and Abdominal Disease. Radiological Features in 9 Cases. Radiolog. 116: 685-691, Sept. 1975.
- (107) Potter, E.L.: Pathology of the Fetus and the Newborn. Chicago: Year Book Publishers, Inc., p. 284, 1952.
- (108) Ragab, A.H., Vietti, T.J., Christ, W., Perez, C., McAllister, W.: Bilateral Wilms' Tumor. A Review. Cancer 30: 983-988, Oct. 1972.
- (109) Reddy, J.K., Schimke, R.N., Chang, C.H.J., Svoboda, D.J., Slaven, J., Therou, L.: Beckwith-Wiedemann Syndrome, Wilms' Tumor, Cardiac Hamartoma, Persistent Visceromegaly and Glomeruloneogenesis in a 2-year-old Boy. Arch. Pathol. 94: 523-532, 1972.

- (110) Rehbein, F., Nalmsen, L., Kolb-Bremen, H.: Bauchtumoren des Kindesalters. Langenbecks Arch. Chir. 329: 118-123, Dez. 1971
- (111) Riedel, H.A.: Adrenogenital Syndrome in a Male Child Due to Adrenogenital Tumor: Report of Case With Hemihypertrophy and Subsequent Development of Embryona (Wilms' Tumor). Pediatr. 10: 19-27, 1952
- (112) Ringrose, R.E., Jabbour, J.T., Keele, D.K.: Hemihypertrophy. Pediatr. 36: 434-448, Sept. 1965
- (113) Roggensack, G., McAllister, W.H.: Bilateral Nephromegaly in a Child With Hemihypertrophy. A.J. Roentgenolog. 110: 546-549, Nov. 1970
- (114) Roth, F.: Zur Kenntnis und Auffassung der Lebermischgeschwülste und des halbseitigen Riesenwuchses. Frankfurt. Ztschr. Path. 52: 163, 1938
- (115) Rudolph, C.E., Norvold, R.W.: Congenital Partial Hemihypertrophy involving Marked Malocclusion. J. Dent. Res. 23: 133-139, 1944
- (116) Sachs, B.: Über die Genese des angeborenen Riesenwuchses und ihre Beziehung zur Zwillings- und Geschwulstentstehung. Arch. Kinderheilk. 136: 23-34, 1949
- (117) Schimke, R.N.: Familial Tumor Endocrinopathies. Birth Defects 7 (6): 55-65, New York May 1971
- (118) Schäffer, E.: Halbseitenriesenwuchs und Wilms' Tumor. Mschr. Kinderh. 108: 504, 1960
- (119) Schnakenburg K., v., Müller, M., Dörner, K., Harms, D., Schwarze, E.W., Grosse, F.R., Wiedemann, H.-R.: Congenital Hemihypertrophy and Malignant Giant Pheochromocytoma - a Previously Undescribed Coincidence. Eur. J. Pediatr. 122 (4): 263-273, 12.7.1976
- (120) Schöneberg, H.: Über die Beziehung des Klippel-Trenaunay-Weber-Syndroms zum "umschriebenen Riesenwuchs". Z. Kinderheilk. 77: 636-652, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1956
- (121) Schwartzman, J., Grossman, L., Dragutsky, D.: True Total Hemihypertrophy. Case Report. Arch. Pediatr. 59: 637-645, 1942
- (122) Shaw, M.W., Falls, H.F., Neel, J.W.: Congenital Aniridia. Am. J. Human. Genet. 12: 389-415, 1960
- (123) Sherman, F.E., Bass, L.W., Fetterman, G.H.: Congenital Metastasizing Adrenal Cortical Carcinoma Associated With Path. 30: 439-446, Baltimore 1958

- (124) Simon, F.A., Drutz, J.E., Corriere, J.N.: Wilms' Tumor and Pigmented Nevi. J. Pediatr. 87 (5): 840, 1976
- (125) Singer, H.: Klinik und Behandlung der bösartigen Nierengeschwülste im Kindesalter. Der Urologe 3: 245-256, 1964
- (126) Strauß, R.G.: Wilms' Tumor in the Newborn Period. J. Pediatr. 81: 1220, Dec. 1972
- (127) Strietzel, M., Eberhardt, H.J.: Spätschäden und Strahlentherapie bösartiger Tumoren im Kindesalter. 1.Mitteilung: Spätfolgen nach Bestrahlung von Nierengeschwülsten. Rad. Biol. Ther. 11 (3): 251-263, 1970
- (128) Ström, Torbjörn: A Wilms' Tumor Family: Acta Paediatrica 46: 601-604, Nov. 1957
- (129) Thorburn, M.J., Wright, E.S., Miller, C.G., McNeil Smith-Read, E.H.: Exomphalos-Macroglossia-Gigantism Syndrome in Jamaican Infants. Am. J. Dis. Child. 119: 316-321, April 1970
- (130) Tower, J., Beck, P.C.: Persönliche Mitteilung an und zitiert von Beckwith, J.B., Seattle 1969, in (138)
- (131) Truckenbrodt, H.: Tumoren der Nieren. In: Handbuch der Kinderheilkunde, hrsg. v. Opitz, H., Schmid, F., Bd. VIII/2., Berlin 1971
- (132) Valdes-Dapena, M., Arey, J.B.: Multiple (4) Primary Neoplasms in a Child with Aniridia. Am J. Pathol. 62: 22 (A), Ann Arbor 1971
- (133) Ward, J., Lerner, H.H.: A Review of the Subjekt of Congenital Hemihypertrophy and a Complete Case Report. J. Pediatr. 31: 403-414, Salt Lake City, Utah, Oct. 1947
- (134) Weinstein, R.L., Kliman, B., Neeman, J., Cohen, R.B.: Deficient 17-Hydroxylation in a Corticosterone Producing Adrenal Tumor from an Infant with Hemihypertrophy and Visceromegaly. J. of Cl. Endocrinol. 30: 457-468, 1970
- (135) Webster, R.: Pathological Reports from the Children's Hospital, Melbourne-XII. Malignant (Teratoid) Hepatoma in Infancy. Med. J. Austl. 2: 381-383, 1938
- (136) Wells, H.G.: Occurrence and Significance of Congenital Malignant Neoplasms. Arch. Path. 30: 535-601, 1940
- (137) Wiedemann, H.-R., Spranger, J., Mogharei, M., Kübler, W., Tolksdorf, M., Bontemps, M., Drescher, J., Gumschera, H.: Über das Syndrom Exomphalos-Makroglossie-Gigantismus, über generalisierte Lipodystrophie und Miescher-Syndrom im Sinn diencephaler Syndrome. Z. Kinderheilk. 102: 1-36, 1968

- (138) Wiedemann, H.-R., Exomphalos-Makroglossie-Gigantismus-Syndrom, Berardinelli-Seip-Syndrom und Sotos-Syndrom - eine vergleichende Betrachtung unter ausgewählten Aspekten. Z. Kinderheilk. 115: 193-207, 1973.
- (139) Wiedemann, H.-R.: Exomphalos-Makroglossie-Gigantismus-Syndrome. The Lancet 1973 a-II: 626-627 a, 13.9.1973.
- (140) Wigger, H.J.: Fetal Hamartoma of Kidney. A Benign, Symptomatic, Congenital Tumor, Not a Form of Wilms' Tumor. Am. J. Clin. Path. 51: 323-337, 1969.
- (141) Willich, E.: Wilms' Tumoren. Pädiat. Prax. 11: 71-84, 1972.
- (142) Willis, R.A.: The Borderland of Embryology and Pathology. London 1958.
- (143) Wilson, F.C., Orlin, H.: Crossed Congenital Hemihypertrophy Associated With a Wilms' Tumor. Report of a Case. J. Bone Joint Surg. 47-A: 1609-1614, Dec. 1965.
- (144) Wright, E.S.: Congenital Wilms' Tumour: Case Report. Brit. J. Urol. 42: 270-272, 1970.
- (145) Woodard, J.R., Levine, M.K.: Nephroblastoma (Wilms' Tumor) and Congenital Aniridia. J. Urol. 101: 140-143, Baltimore 1969.

Weitere, meiner Arbeit zugrunde gelegte Literaturstellen, die aber nicht eigens zitiert wurden (da im Rahmen dieser Arbeit nur beschränkt möglich), sind zu finden in folgenden Veröffentlichungen:

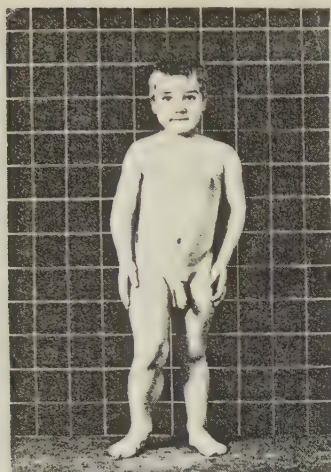
- (146) Arbeitsgemeinschaft "Tumoren im Kindesalter": Maligne Tumoren im Kindesalter. Ergebnisse einer kooperativen Therapiestudie mit Cyclophosphamid und Röntgenstrahlen. Dtsch. med. Wschr. 95: 153, 1970.
- (147) August, G.P., Grumbach, M.M., Kaplan, S.L.: Hormonal Changes in Puberty: III. Correlation of Plasma Testosterone, LH, FSH, Testicular Size, and Bone Age with Male Pubertal Development. J. Clin. Endocrinol. Metab. 34: 319-326, 1978.
- (148) Baker, M.S., Baker, B.H.: Multiple Primary Carcinoma: Case Report. Milit. Med. 141: 109-110, Feb. 1976.
- (149) Bannayan, Huvos, D'Angio: Effect of Irradiation on the Maturation of Wilms' Tumor. Cancer 27: 812-818, 1971.
- (150) Bettex, M.: Wilms' Tumoren. Pädiatr. Praxis 11, 1971.

- (151) Bishop, H.C., Hope, J.W.: Bilateral Wilms' Tumors. J. Pediatr. Surg. 1: 476-487, 1966
- (152) Bulloch, W., Sequeira, J.H.: On the Relation of the Suprarenal Capsules to the Sexual Organs. Fr. Path. Soc. London 56: 189-206, 1905
- (153) Diethelm, L., Neidhardt, M.: Zur Therapie der Nierentumoren im Kindesalter. Radiobiolog. Radiother. 10: 511-518, 1969
- (154) Eversun, R.B., Fraumeni, J.F.: Declining Mortality and Improving Survival from Wilms' Tumor. Med. Pediatr. Oncol. 1 (1): 3-10, 1975
- (155) Glynn, E.E.: The Adrenal Cortex, Its Rests and Tumours, Its Relation to Other Ductless Glands, and Especially to Sex. The Quarterly J. of Med. 5: 157-192, Oxford 1911/1912
- (156) Gross, R.E.: Neoplasms Producing Endocrine Disturbances in Childhood. Am. J. Dis. Child. 59 (3): 579-607, Chicago, Illinois, March 1940
- (157) Grossmann, H.: The Evaluation of Abdominal Masses in Children with Emphasis on Noninvasive Methods. A Roentgenographic Approach. Cancer 35: 884-900, March 1975
- (158) Halperin, G.: Normal Asymmetry and Unilateral Hypertrophy. Arch. Intern. Med. 48: 676-682, 1931/1932
- (159) Harrison, J.H., Mahoney, E.M., Bennett, A.H.: Tumors of the Adrenal Cortex. Cancer 32: 1227-1235, Nov. 1973
- (160) Hartmann, G., Göring, G.: Erfahrungen bei der Behandlung kindlicher Nierentumoren. Z. Urol. 62: 869, 1969
- (161) Hughson, M.D., Hennigar, G.R., Othersen, H.B.: Cytodifferentiated Renal Tumors Occurring with Wilms' Tumors of the Opposite Kidneys. Report of Two Cases. Am. J. Clin. Pathol. 65: 376-389, 1976
- (162) Innis, M.D.: Nephroblastoma-Genetic Aspects. Med. J. Aust. 2 (7): 268, Sydney Aug. 17, 1974
- (163) Jenkin, R.D.T., Jeffs, R.D., Stephens, C.A., Sonley, M.J.: Wilms' tumour: adjuvant Treatment with actinomycin D and vincristine. Canad. Med. Assoc. 115 (2): 136-140, July 17, 1976
- (164) Kepler, E.J., Keating, F.R.: Diseases of the Adrenal Glands II. Tumors of the Adrenal Cortex Diseases of the Adrenal Medulla and Allied Disturbances. Arch. Intern. Med. 68: 1010-1036, Chicago 1941

- (165) Koutecky, J., Kolihova, E.: Doppelseitige Wilms-Tumoren im Kindesalter. Z.Kinderchir. 12 (3): 357-368, April 1973
- (166) Maltzan, V., v.: Variationsbreiten in der Praxis (1). Pädiat. Prax. 17: 387-399, München 1976
- (167) Neidhardt, M., Folin, E.: Maligne Tumoren im Kindesalter. Ergebnisse einer kooperativen Therapiestudie mit Operation, Bestrahlung und Polychemotherapie. Dtsch. Med. Wochenschr. 98: 2267-2274, 30.11.1973
- (168) Player, L.P., Lisser, H.: Adrenal Sexual Precocity. Caused by Tumors of Adrenal Cortex. Case Report of Boy Five Years of Age. Urol. Cutan. Rev. 37: 758-762, St. Louis, Missouri, 1933
- (169) Pratt, J.P., Schaefer, R.L.: Sex Precocity, Virilism, Adrenal Cortical Tumor. Am. J. Obst. Gynec. 49: 623-633, St. Louis, May 1945
- (170) Reilly, W.A.: Drenal Cortical Tumor Causing Sexual Precocity. Clinics 1: 669-676, Philadelphia 1942
- (171) Reilly, W.A., Lisser, H., Hinman, F.: Pseudo-Sexual-Precocity; the Adrenal Cortical Syndrome in Praeadolescent Girls. Endocrinology 24: 91-114, 1939
- (172) Root, A.W.: Endocrinology of Puberty. II. Aberration of Sexual Maturation. J. Pediatrics 83: 187-200, Aug. 1973
- (173) Rousseau-Merck, M.F.: Beitrag zum Studium der Ausdifferenzierung des Nephroblastoms. Verh. Ges. Path. 59: 545, 1975
- (174) Rummelhardt: Fraglich angeborener Nebennierenrinden-Tumor. Pädiatr. Praxis 10: 15/2/141, 1971
- (175) Rusche, C.: Treatment of Wilms' Tumor. J. Urol. 65: 950, Baltimore 1951
- (176) Safarikas, K., Ritter, R., Kosenow, W.: Nebennierenrindenkarzinom. Pädiat. Prax. 15: 385-400, München 1975
- (177) Sorsby, A.: Bilateral Retinoblastoma: A Dominantly Inherited Affection. Brit. Med. J. 2: 580-583, 1972
- (178) Sukarochana, K., Kieseewetter, W.B.: Factors influencing long-term survival. J. Pediatr. 69: 747-752, St. Louis Nov. 1966
- (179) Tang, C.K., Gray, G.F.: Adrenocortical Neoplasms. Prognosis and Morphology. Urol. 5 (5): 691-695, May 1975
- (180) Tefft, M., Vawter, G.F., Mitus, A.: Second Primary Neoplasms in Children. Am. J. Roentgenolog. 103: 800-822, Springfield, Illinois, 1968

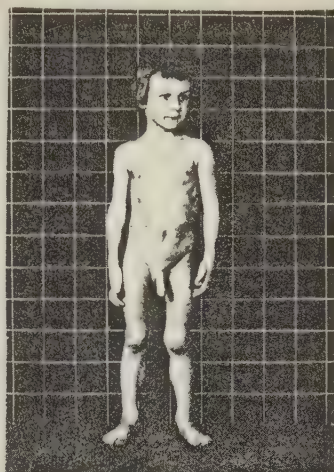
- (181) Turcanu, L., Potencz, E.: Anatomoclinical Considerations on Several Cases of Nephroblastoma in Children. *Pediatrics* 21: 345-353, July/Aug. 1972
- (182) Uson, A.C., Wolff, J.A., Tretter, P.: Current Treatment of Wilms' Tumor. *J. Urol.* 103: 217-221, Baltimore 1970
- (183) Wagner, P.: Hypertrophie der rechten Brust und der rechten oberen (!) Extremität, besonders der Hand und der Finger. *Med. Jahrb. Österr. Staates* 19: 378-381, 1839. Cited by Schwartzman, J., Grossman, L., Dragutsky, D.: True Total Hemihypertrophy. Case Report. *Arch. Pediatr.* 59: 637-645, Oct. 1942
- (184) Warkany, J.: Congenital Malformations. Year Book 1971: 162-170, Chicago 1971
- (185) Watson, T.A.: Incidence of Multiple Cancer. *Cancer* 6: 365-371, New York 1953

Abbildung 1: Verlauf der kongenitalen Hemihypertrophie rechts
des Kindes B. R.



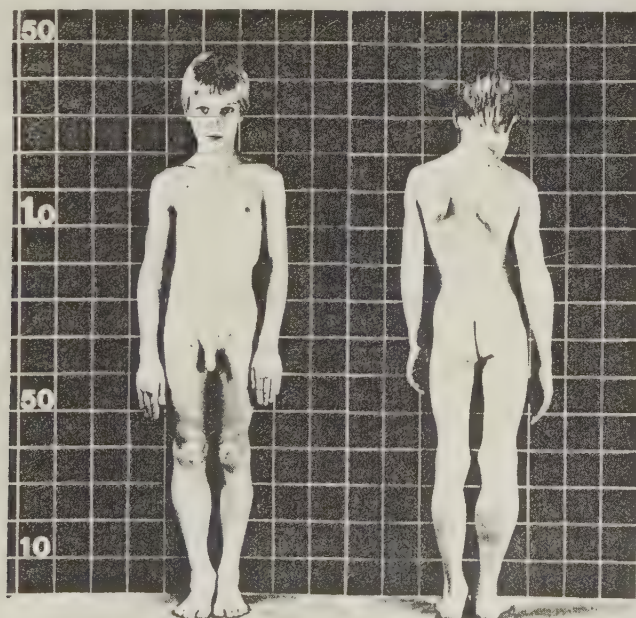
3 1/2
Jahre

(präoperativ)



3 10/12
Jahre

(postoperativ)



8 7/12 Jahre

Anlage 2

CHILDREN WITH HEPATOBLASTOMA AND CONGENITAL HEMIHYPERTROPHY DESCRIBED TO DATE

<i>Age</i>	<i>Sex</i>	<i>Reference</i>	<i>Tumor</i>	<i>Abnormalities</i>
11 mo	F	13	Mixed hepatoblastoma of left lobe	Hypertrophy of left side of face, tongue, thorax, left arm and leg; bilateral adrenal adenomas.
Unknown	M	10	Hepatoblastoma (? epithelial type)	Hypertrophy of right arm, leg and kidney.
1 yr	M	1	Hepatoblastoma, both lobes	Hypertrophy of right side of tongue, right arm, testis and leg; early polycystic disease of kidneys. Meckel's diverticulum
10 mo	M	14	Embryonal hepatoma, right lobe	Hypertrophy of entire left side
13 mo	M	this report	Epithelial hepatoblastoma, right lobe	Hypertrophy of left side of lips, left ear, arm, hand, fingers, leg and foot, smaller right adrenal, larger left kidney and left testis; cystathioninuria; normal karyotype in skin fibroblasts from both sides of the body.

nach Geiser, Baez, Schindler und Shih 1970 (42)

Anlage 3

Table—Wilms' Tumor Associated With Aniridia, All Cases Described to Date									
Author	Sex	Age of Child at Diagnosis (yr)	Cataracts	Microcephaly	Retardation Mental	Growth	Defect of Pinna	Genitourinary Anomaly Cryptorchidism	Other Defects
Brusa and Torricelli, 1953 ⁹ Miller et al., 1964 ¹⁰	M	2	+	+	+	+	—	—	Plagioccephaly, inguinal hernias
	F	2	+	+	+	+	Indented helix	—	Craniofacial dysmorphism (see text)
	M	1	+	+	+	+	Recurved	Cryptorchidism	Micrognathia
	M†	3	+	—	+	+	—	—	—
	M†	1½	+	+	—	—	Recurved	—	Exostosis (iliac)
Fontana et al., 1965 ¹¹	M	2	—	—	—	—	—	Contralateral hypoplastic kidney	—
	F	2½	+	—	?	+	Recurved	Contralateral bifid renal pelvis	—
DiGeorge and Harley, 1965 ¹²	M	2½	+	...	+	...	...	Cryptorchidism with gonadoblastoma	—
	M	2	—	...	+	...	...	Small phallus, penile urethra, intra-abdominal testes, rudimentary vagina	—
Schroeder and Cardie, 1965 ¹³	M	1½	+	...	+	...	...	Cryptorchidism	—
	M	1½	+	+	+	...	...	Cryptorchidism	—
Zimmerman and Font, 1966 ¹⁴	...	...	+	+	+	...	...	—	—
Schweaguth et al., 1967 ¹⁵	F	1½	—	+	?	+	...	—	—
	F	1½	—	+	+	+	...	Double renal artery	—
	F	4½	+	—	—	—	...	Hypoplastic in pelvis kidney with double artery	—
	F	1	+	+	?	+	...	—	—
This report	Case 1	F	3	+	—	—	—	—	—
	Case 2	M	1½	—	+	+	Recurved	Cryptorchidism, hypospadias	Craniofacial dysmorphism (see text), extensive hemangioma on back, café-au-lait macules on face, inguinal and umbilical hernias
Case 3	F	1	+	—	—	—	—	Contralateral epispadic kidney	Congenital dislocation of hips
Case 4	M	1½	+	—	+	—	Deformed	—	Pyloric stenosis, inguinal and umbilical hernias, Meckel's diverticulum
Case 5 ¹⁶	F	2	+	—	—	—	Low set, pointed	—	—

*Additional data on these cases were provided by authors of survey.
⁹Cases 4 and 5 from survey¹ were the two "previously reported" cases in follow-up study.
¹⁰Schweaguth, MD, provided us with an unpublished manuscript reporting these four cases.
¹¹Initially hospitalized for Wilms' tumor rather than aniridia, patient was not included in follow-up study of tumor frequency.

nach Fraumeni und Glass 1968 (37)

Anlage 4

TABLE 1. Anomalies among 547 patients with Wilms' tumor from the National Wilms' Tumor Study

Case Number	Sex	Age at Diagnosis (years-months)	Associated Diagnosis
1	F	1-0	Aniridia With cataracts, microfentis, hypoplastic maculae, possible mitral insufficiency
2-3	F	3-8, 1-5	Without other anomalies reported
4	M	2-0	With congenital heart disease (septal defect), crossed renal ectopia, myelomonocytic leukemia, rhabdomyosarcoma, and neuroblastoma
5	M	2-2	With nystagmus, cryptorchism, plagiocephaly, psychomotor retardation, VSD, high-arched palate
6	M	1-3	With glaucoma
7	F	2-6	Other Eye Anomalies (see also Cases 5,33,68,76)
8	F	4-10	Esotropia
9	M	6-0	Congenital nystagmus
10	M	2-3	Double elevator palsy and right hyperopia
11	F	1-7	Glaucoma; hydrocele Congenital cataracts (Rubella syndrome); bilateral Wilms'
12	F	1-2	Hemihypertrophy (see also Cases 35,64)
13-15	F,2M	2-11, 1-1, 2-4	With bilateral Wilms' tumor
16-21	5F,M	4-10, 2-10, 6-9 4-9, 2, 6 8	Left-sided Site not specified
22-24	2F,M	2-0, 3-4, 4-10	Right-sided
25-26	M,F	3-2, 3-1	Left leg
27	F	2-9	Right leg; obstruction right ureter; epidermoid of skull
28	F	3-8	Musculoskeletal Anomalies (see also Case 43)
29	M	4-1	Bilateral club foot
30	M	2-7	Left clubfoot
31	F	3-9	Cortical defect of right femur; fusion of left ribs 3 and 4; absent pectoralis muscles
32	M	5-1	Hypoplasia of radii; underdeveloped olecranon fossa; abnormal capital epiphysis of left femur; scoliosis
33	F	1-10	External rotation of right leg
34	F	8-3	Fusion of IP joint of left thumb; left esotropia; hydrocephalus; high-arched palate; psychomotor retardation
35	F	8-7	Distal phocomelia of left upper extremity
36	F	1-1	"One leg shorter than other;" diabetes mellitus
37-39	M,2F	1-4, 1-11, 0-7	Congenital dislocated hip
40	M	0-4	Umbilical hernia
41	M	0-9	Umbilical hernia and varicocele
42	M	7-0	Inguinal hernia Bilateral inguinal hernias with varicocele
43	M	1-0	Genitourinary Anomalies (see also Cases 4,5,27)
44	M	2-0	Hypospadias; polyactyly of hands and feet
45	M	1-5	Hypospadias; chordee; pseudohermaphroditism; VSD; mental retardation and seizure disorder
46	M	2-8	Hypospadias; hydrocephalus
47-48	2M	3-11, 1-1	Hypospadias
49	M	2-9	Cryptorchism
50-52	F,2M	6-9, 10-9, 2-5	* Cryptorchism; horse-shoe kidney
53	F	5-10	Duplication of collecting system, bilateral
54	M	8-7	Duplication of right ureter Duplication of collecting system, bilateral, mild pectus excavatum

Fortsetzung der Tabelle nächste Seite

Fortsetzung der Tabelle Anlage 4

Table 1 Continued

55	F	3-6	Duplication of collecting system, left
56 57	2M	4-2, 3-4	Horseshoe kidney
58	M	4-0	Dysplasia of left lower renal pole (contralateral to Wilms')
59	F	7-2	Duplication of left kidney
60	F	3-11	Bilateral cystic kidney disease plus Wilms'
61	F	2-2	Fused ectopic kidney
62	F	4-1	Nephrotic syndrome
63	F	3-2	Chronic glomerulonephritis
64	F	1-0	CNS Anomalies (see also Cases 5,33,44,45) Mental retardation; seizure disorder; multiple nevi; hemangioma (Klippel-Trenaunay Syndrome); ? hemihypertrophy, bilateral Wilms'
65	F	6-9	Mild right paresis
66	M	4-11	Hyperactive; mental retardation
67	M	0-8	Mild congenital hypotonia
68	M	2-10	Arrested hydrocephalus; right congenital ptosis; aortic stenosis
69	M	0-3	Microcephaly; failure to thrive
70	M	5-2	Seizure disorder
71	F	5-0	Mild psychomotor retardation
72	F	0-11	Heart Anomalies (see also Cases 1,4,5,44,68)
73	F	0-7	Atrial septal defect Cardiac enlargement with tachycardia
74	M	5-2	Other Anomalies
75	M	4-3	Pyloric stenosis
76	F	5-7	Accessory nipples
77	F	2-4	Hypothyroid; esotropia
78	F	6-4	Sickle cell trait "Deformed ear;" "torn soft palate;" multiple nevi
79	M	1-0	Single umbilical artery
80	M	5-2	Hemoglobin C carrier
81	M	4-2	Other Primary Tumors with Wilms' Tumor (see also Cases 4,27)
82	M	4-8	Fibrosarcoma
83	M	2-11	Osteoma
84	F	1-4	Lipoma Bilateral retinoblastoma

nach Pendergrass 1976 (103)

Anlage 5

Table 1. Associated diseases among 62 children with adrenocortical tumors

Case No.	Sex	Age at diagnosis (years)	Histologic diagnosis*	Presenting feature†	Associated diagnosis
1	F	2	Ca	P	<i>Hemihypertrophy</i> Of right leg, flattened nasal bridge (adrenal tumor on right)
2	M	½	Ca	C, P	Of left arm and leg and left side of face and tongue (adrenal tumor on right)
3	M	8	Ca	V	<i>Tumors and anomalies of brain</i> (see also Case 19) Paraventricular astrocytoma involving corpus striatum, cerebellum and midbrain, undescended testes, multiple small pigmented nevi over anterior thorax and abdomen
4	M	4	Ca	P	Astrocytoma of left cerebellum; bifid tip of tongue and short frenulum
5	F	4	Ca	C	Mental and motor retardation with convulsive disorder, right hemiparesis with atrophy of right leg, hypoplasia of left posterior cerebral cortex at autopsy
6	F	½	Ca	V, M	Bilateral optic atrophy with congenital nystagmus, large arachnoidal cyst in posterior fossa with compression of midbrain and cerebellum polycystic disease of right kidney cortex at autopsy (adrenal tumor on left)
7	M	6	Ca	V, P	<i>Contralateral adrenal gland abnormalities</i> (see also Cases 15 and 19) Agenesis of right adrenal, bicuspid aortic valve
8	M	1	Ca	M	Multiple cortical nodules of left adrenal
9	F	5	Ca	P	<i>Urinary tract anomalies</i> (see also Case 6) Duplication of right ureter and kidney; multiple large pigmented nevi of face, said to be a familial characteristic (adrenal tumor on left)
10	F	3	Ca	V	Duplication of left ureter and renal pelvis, omphalocele, incomplete fusion of neural arch at L ₄ (adrenal tumor on left)
11	M	1	Ca	C	Mass at umbilicus containing ectopic bladder tissue (1 persistent urachus)
12	F	16	Ca	V, C	Hypoplastic right kidney; spina bifida occulta at S ₁ , "acanthosis nigricans" clinically diagnosed, fading after adrenalectomy; extensive melanocytosis of leptomeninges and brain substance found at autopsy (adrenal tumor on right)
13	F	16	A	C	<i>Cutaneous lesions</i> Pigmented nevi, large, multiple, slightly verrucous, over entire body (see also Cases 3 and 9)
14	F	6	Ca	V	Hemangioma on left shoulder removed at 10 months of age
15	F	6	Ca	V	Lipoma over lower back (10 cm.) since birth, adrenal cancers bilaterally
16	F	1	Ca	V	Cafe au lait spot, very large, spreading from umbilicus over right side of abdomen and thorax
17	F	1	Ca	V	Cafe au lait spots, large and multiple
18	F	1	Ca	V, P	Osteogenic sarcoma of ribs 6 and 7, right anterolateral thorax, onset 6 years after 4,000 r to right adrenal bed
19	F	10	Ca	C	Spina bifida occulta at T ₁ , T ₆ , and L ₁ ; multiple small cysts of choroid plexus, cyst of pituitary pars intermedia, hyperplasia of left adrenal gland at autopsy
20	M	4	Ca	V	Spina bifida occulta at S ₁ (see also Cases 10, 12, and 19)
21	M	6	A	C	Shortened middle phalanges of fifth fingers with vanus
22	M	12	Ca	V, C, M	Anomaly of lateral wings of ilia
23	F	5	Ca	V	Left eye smaller than right since birth
24	F	1	A	V	Severe strabismus, requiring operation
25	F	7	Ca	V	Severe strabismus, requiring operation
26	F	16	Ca	V, C	Omphalocele repaired at 4 years of age (see also case 10)
27	M	6	A	P	Inguinal hernia, direct, and hydrocele on left side
28	F	2	Ca	V, M	Cardiac enlargement and heart murmur, patent foramen ovale at autopsy at 3 years of age
29	F	17	A	C	Multiple cavernous angomas (2 cm.) in liver, polyp of colon, and few colloid nodules in thyroid found at autopsy

nach Fraumeni und Miller 1967 (36)

Anlage 6

Anomalies and Conditions Associated with Primary Epithelial Neoplasms in Infants and Children

Anomaly or condition
Congenital anomalies
Hemihypertrophy
Macroglossia
Meckel's diverticulum
Umbilical hernia
Extrahepatic biliary atresia
Giant cell transformation (neonatal hepatitis)
Maternal infectious hepatitis
Osteoporosis
Lipid-storage disease
Glycogen-storage disease
Galactosemia
De Toni-Fanconi syndrome
Virilization in males
Retarded sexual development in males
Congenital syphilis
Other neoplasms
Craniopharyngioma
Adrenal cortical adenoma

nach Jshak und Glunz 1967 (60)

Anlage 7

Clinical and Pathologic Findings in Siblings with
the Syndrome of Fetal Gigantism, Renal Hamartomas,
and Nephroblastomatosis (Present Sibling Included)

Clinical	
Obstetric and pediatric	
Breech delivery	3/6
Polyhydramnios	2
Sex: M/F	3/3
High birth weight for gestational age (compared with normal sibling)	5/6
Head circumference >90th percentile	4/6
Enophthalmos	3
Low-set ears	4
Everted upper lip	2
Sternal anomaly	4
Capillary hemangioma of skin	1
Polycythemia	1/3
Hypoglycemia	1/3
Death <28 days	6
Pathologic	
Renal	
Persistent nephrogenesis	4/5
Hamartomas	5/5
Nephroblastomatosis	3/5
Wilms' tumor	1/5
Horseshoe kidney	1/5
Islet cell hypertrophy	3/5
Adrenal cortical cytomegaly (unilateral)	1/5
Hepatomegaly	5/5

nach Perlman, Levin und Wittels 1975 (105)

Anlage 8

Cross correlations between the syndrome described, Beckwith's syndrome, in the newborn infant, and Wilms' tumor associations

<i>Manifestations</i>	<i>Renal hamartomas and gigantism</i>	<i>Beckwith's syndrome⁴⁻⁷</i>	<i>Wilms' tumor malformations and growth disturbances⁸</i>
Gigantism at birth	+	+	-
Organomegaly +/- dysplasia			
Kidneys	+	+	-
Liver	+	+	-
Tongue (macroglossia)	-	+	-
Gastrointestinal (omphalocele)	-	+	-
Pancreas	+	+	-
Adrenal	+	+	-
Polycythemia	+/-	+/-	+
Hemihypertrophy	-	+/-	+/-
Hamartomas			
Renal	+	-	-
Vascular nevi	-	+	+
Pigmented nevi	-	-	+
Other		-	-
Nephroblastoma	+	+/-	+
Other intra-abdominal malignancies		+/-	+/-
Endocrinopathies			
Islet cell hyperplasia	+	+	-
Hypoglycemia	+/-	+/-	-
Adrenal cortical cytomegaly	+/-	+	+
Gonadal interstitial cell hyperplasia	-	+	-
Pituitary chromophile cell hyperplasia	0	+	-
Other anomalies			
Extra-ocular	+	+	+
Sternum	+	-	-
Genitourinary	+/-	+/-	
Microcephaly	-	+/-	
Polyhydramnios	+	+	+

+ = Common association, +/- = less common association, - = no known association, 0 = not examined.

nach Perlman, Levin und Wittels 1973 (104)

Anlage 9

FAMILIAL OCCURRENCE OF NEPHROBLASTOMA (WILMS'S TUMOR) IN WHICH AT LEAST TWO
DIAGNOSES WERE PATHOLOGICALLY CONFIRMED

REFERENCE	RELATIONSHIP					TOTAL AFFECTED
	Twin	Sibling	Parent	Offspring	First Cousin	
Maslow [1]	...	3(4)*	...	...	...	3(4)*
Mackay [2]	...	2	...	...	...	2
Chapman [3]	...	2	...	...	...	2
Goulin [4]	2	...	...	...	...	2
Collins [5]	...	2	...	...	...	2
Fitzgerald and Hardin [6], Brown et al. [7]	...	2	1	1	...	4
Miller et al. [8]	2	...	...	...	...	2
...	...	2	...	...	1	3
Zunin and Soave [9]	...	2	...	...	...	2
Hewitt et al. [10]	2	...	...	...	...	2
Bishop and Hope [11]	...	2	...	...	...	2
Cochran and Froggatt [12] ...	...	2	...	...	...	2
Murphy [13]	2	...	...	...	...	2
Snyder et al. [14]	...	2	...	...	...	2
...	...	2	...	...	...	2
...	...	2	...	...	...	2
Ledlie et al. [15]	2	...	...	...	...	2
Kaufman et al. [16]	...	1	1	...	...	2
Present report	1	1	...	...	...	2

* Certainly three and possibly four.

nach Juberg, Martin und Hundley 1975 (64)

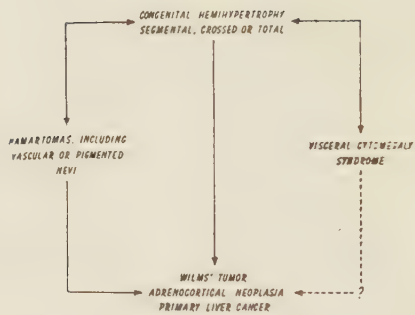
Anlage 10

<i>Frequency of Major Findings</i>		
	Observed	% Positive
<i>Gestation Data</i>		
Birth before term (frequently complicated by hydramnios)	12/24*	50
Macrosomia (newborns at term)	17/23	74
<i>Clinical Data</i>		
Macroglossia	43/45	95.5
Omphalocele or other umbilical anomalies	43/46	93.5
Enlarged kidneys	15/19	79
Facial flame nevus	18/22	82
Earlobe anomalies	9/17	59
Neonatal polycythemia	4/8	50
Neonatal hypoglycemia	9/11	82
Post-natal gigantism with increased bone age	18/23	78
Mild microcephaly	10/17	59
<i>Histological Data</i>		
Renal medullary dysplasia	8/14	57
Cytomegaly of adrenal fetal cortex	10/10	100
Cystic change in adrenal cortex	8/11	73
Pancreatic hyperplasia	9/11	82
Hyperplastic paraganglia including adrenal medulla	8/10	80
Gonadal interstitial cell hyperplasia	4/4	100

* In each instance the numerator refers to the number of cases where the abnormality was found; the denominator indicates the total number of cases for which information was provided.

nach Filippi und McKusick 1970 (29)

Anlage 11



—Diagram of relationships among 4 types of growth excess. Arrows point away from pre-existent disease.

nach Miller 1968 (93)

Anlage 12

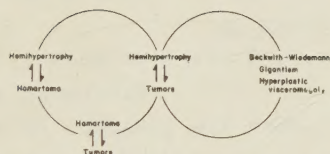


Fig. 2. Schematic interrelationship between somatic overgrowth (hemihypertrophy, gigantism) and disturbed visceral development (hyperplasia/hypertrophy, hamartomas, neoplasia).

nach Pfister, Weber, Smith,
Wilkinson und May 1975 (106)

Lebenslauf

Geboren : 15.07.1952 in Eggenfelden

Schulischer Werdegang: 1958 - 1963 Grundschule Eggenfelden
1963 - 1972 Humanistisches Gymnasium
Pfarrkirchen

Studium : ab WS 1972/73 Studium der Humanmedizin
an der Universität München

Prüfungen:

21.März1975 Ärztliche Vorprüfung
30.März1976 Erster Abschnitt der
ärztlichen Prüfung
17.März1978 Zweiter Abschnitt der
ärztlichen Prüfung
April und Dritter Abschnitt der
Mai 1979 ärztlichen Prüfung

Praktika:

1.Juli bis 31.August 1972
Krankenpflegepraktikum in Klinik

1.März bis 30.April 1976
Famulatur in Allgemeinpraxis

Praktisches Jahr:

3 Abschnitte zu jeweils 16 Wochen

1) Wahlfach: Pädiatrie
Kinderklinik der Universität München
im Dr. von Haunerschen Kinderspital

2) Innere Medizin
Krankenhaus München - Schwabing

3) Chirurgie
Krankenhaus München - Harlaching

Approbation : 15. Juni 1979, München

Berufliche Tätigkeit : Seit 1.Juli 1979 Ausbildung zum Facharzt
für Innere Medizin im Kreiskrankenhaus
Rotthalmünster, Medizinische Abteilung

